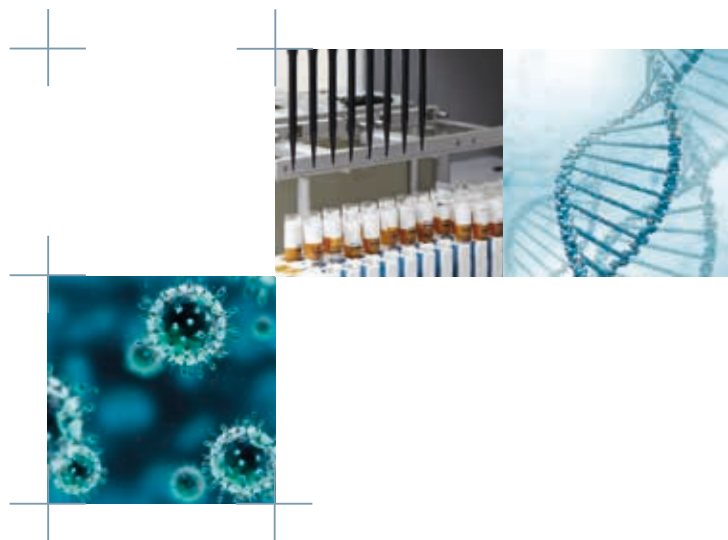




Framtidens forsknings- og behandlingsmuligheter

Program
Humane biobanker og helsedata (2012–2016) – BIOBANK



Om programmet

Humane biobanker og helsedata – BIOBANK

Programmet ble utformet for å utnytte potensialet for forskning på humant biologisk materiale i biobanker, ved å koble analyseresultater med data fra helseundersøkelser, helseregistre og helsetjenestene. Det primære målet var å generere forskningsbasert ny kunnskap rettet mot å forebygge, oppdage, diagnostisere, behandle og forbedre overlevelsen hos mennesker med somatiske og psykiatriske lidelser.

Innhold

– Utløste mer samarbeid og høyere ambisjoner	1
Tilfeldige genetiske koder kan inspirere til nye medisiner	4
Fremtidsvisjon: Blodprøver varsler om kreftrisiko	6
Uheldige kombinasjoner av normale gener gir psykiske lidelser	8
Starter utviklingen av lungesykdommer i fosterlivet?	10
Studerer effekten av influensa på gravide kvinner og barna deres	12
Skogplantingen og hogsten er ferdig, verdiskapingen kan begynne	14
Utdanner forskerne som skal skape verdiene i biobankene	16
Norsk sammendrag	18
English summary	19
Prosjektoversikt BIOBANK	20

– Utløste mer samarbeid og høyere ambisjoner

– Vi har mye å glede oss over, vi som har jobbet med BIOBANK-programmet. Hvis jeg skal fremheve to ting, vil jeg først nevne at vi bidro til å utløse mer samarbeid i de berørte forskningsmiljøene. Det andre er at forskernes ambisjonsnivå har økt betydelig i takt med programmets satsinger, sier programstyreleder Rolf Kåre Reed.

Norges forskningsråd etablerte i 2011 forskningsprogrammet Humane biobanker og helsedata (BIOBANK). Dette var en oppfølging av en rapport fra 2008 (Gode biobanker, bedre helse) som anbefalte en nasjonal satsing på området. Programmet ble utformet med et hovedmål om å bruke biobanker og helsedata som ressursgrunnlag for å utvikle ny forskningsbasert kunnskap.

I programplanen ble det fastslått at biologisk materiale som er lagret i biobankene kan brukes til å undersøke de komplekse sammenhengene mellom gener, miljøfaktorer og sykdom. Når analyser av det biologiske materialet i biobankene kobles sammen med helsedata fra blant annet de norske helseregistrene, åpner det seg store muligheter.

– Denne forskningen kan brukes til å utvikle ny kunnskap om hva slags påvirkninger som kan føre til for eksempel kreft eller andre sykdommer senere i livet. Forskningen kan også brukes til å oppdage sykdommer helt i startfasen, og i noen tilfeller før de bryter ut – og

da blir prognosen og muligheten for vellykket behandling mye bedre. Dette handler rett og slett om lengre liv og bedre helse, forteller Rolf Kåre Reed, som er professor i medisin og leder for Institutt for biomedisin ved Universitetet i Bergen. Han har ledet BIOBANKs programstyre helt fra starten i 2011.

Strategisk arbeid

Programstyret la helt fra starten av stor vekt på å kunne agere strategisk og til å stimulere til mer dialog og samarbeid mellom forskningsmiljøene. Dette skjedde både gjennom utformingen av programmet, i selve utlysningene av midler, og gjennom et strategisk arbeid for å skape dialog, arrangere konferanser og gi innspill til pågående prosesser.

– Den årlige BIOBANK-konferansen var det mest synlige av disse initiativene. Programstyret har også bidratt økonomisk til et møte i USA om utnyttelse av nordiske helsedata. Dette arbeidet sammenfaller godt med det nasjonale initiativet administrerende direktør Arvid Hallén i Forskningsrådet tok for å skape



Programstyreleder:
Professor Rolf Kåre
Reed. Foto: UiB.

bedre forskningsmuligheter basert på helsedata, understreker Reed.

Han tilføyer at programstyret har vært svært opptatt av de etiske og personvernmessige sidene ved forskning på biobanker og helsedata. Det ble derfor stilt strenge krav til søkerne, som måtte beskrive hvordan de ville håndtere slike spørsmål.

Stor tematisk spredning

Programmet hadde fra starten av 110 mill. kroner til disposisjon for perioden 2012–2016. Ytterligere midler ble gjort tilgjengelig, slik at det totale

beløpet kom opp i nesten 130 mill. kroner. Programmets første utlysning – i april 2012 – inviterte norske forskere til å søke om midler til innovative forskerprosjekter av høy vitenskapelig kvalitet med gode problemstillinger, uten å legge strenge føringer på tematikken.

– I denne utlysningen fikk vi inn mange gode søknader som hver for seg var gode og hadde stor tematisk spredning, men det var også tydelig at mange forskere gjerne ville bruke materiale fra de samme biobankene og analysere dem hver for seg. Sagt på en annen måte: Mange ville ta ut prøver fra biobankene, men det blir jo mindre igjen i en bank når deler av innskuddene tas ut. Hvis slike «uttak» fortsetter lenge nok, risikerer man at de biologiske prøvene blir brukt opp, og da er banken tømt. Derfor måtte vi ta et nytt grep, påpeker professor Reed.

Programstyret valgte å finansiere de tre beste prosjektene fra den første utlysningen, og justerte kursen ved den andre utlysningen i 2013. Denne gangen etterlyste programstyret gode og innovative prosjekter som kunne kjøre større analyser og gjøre resultatene tilgjengelig for andre forskere i etterkant. Søkerne måtte beskrive et vitenskapelig prosjekt av høy kvalitet som både produserte data til egen forskning, og som kunne brukes i andre forskningsprosjekter. Dataene skulle lagres på en sikker måte, og søkerne måtte beskrive hvordan de ville gi tilgang til datamaterialet.

– Dermed omgikk vi problemet med at det blir mindre igjen i biobankene hver

gang man tar ut noe: Her la vi isteden opp til at forskerne skulle «ta ut penger av banken» én gang, og så kunne de samme «pengene» brukes mange ganger etterpå, forteller Reed.

To forskerkonsortier tok utfordringen og kom tilbake med forslag om prosjekter som handlet om å undersøke det genetiske materialet i prøver fra biobankene. Den moderne gensekvenseringen – som innebærer en kartlegging av nukleotider i arvestoff-molekylene DNA og RNA – genererer så mye informasjon at flere forskergrupper kan jobbe med analyser i årevis etterpå. Disse to forskerkonsortiene hadde gode planer for å analysere og lagre dataene trygt og sikkert, og gjøre tilgjengelige for andre forskere med god ivaretagelse av personvernet.

Raffinert igjen

Da tiden var inne for den tredje og siste utlysningen, i 2015, ble kursen raffinert enda en gang.

– Vi hadde mye dialog med forskningssmiljøene og fikk et klart inntrykk av at manglende ekspertise innenfor biostatistikk og bioinformatikk var en flaskehals.

Det genereres jo enorme datamengder ved gensekvensering, men Norge hadde verken kompetanse eller teknisk utstyr til å analysere alle disse dataene statistisk. Derfor satset vi igjen på prosjekter som skulle være vitenskapelig solide og innovative, men som samtidig skulle være miljøbyggende. Denne gangen valgte vi å gi midler til prosjekter som skulle utvikle den bioinformatiske og biostatistiske kompetansen som trengs for å analysere store datamengder, men som også kunne bygge slik kompetanse ut over prosjektets levetid ved at institusjonen tok på seg en forpliktelse til videreføring, forteller Reed.

Dette samsvarte med anbefalingene både fra en evaluering av biomedisin og helsefag i regi av Forskningsrådet i 2011, og med anbefalingene fra forsknings- og innovasjonsstrategien HelseOmsorg21.

Professor Reed konstaterer at programstyrets justeringer underveis har bidratt til at antallet biologiske prøver som er blitt kartlagt med DNA-sekvensering er blitt mye større enn man så for seg innledningsvis.

Fakta om genomet

Genomet er hele den arvemessige informasjonen til en organisme, slik det er kodet inn i organismens DNA (arvestoffet). Dette omfatter både RNA- og protein-kodende gener og ikke-kodende sekvenser. Mennesket har ca. 20 000 gener, som igjen inneholder ca. 3 milliarder basepar bestående av de fire nukleotidene: adenin, cytosin, guanin og thymin.

– Det høres med til historien at den teknologiske utviklingen går raskt på dette feltet, slik at utgiftene til DNA-sekvensering sank kraftig i løpet av programstyreperioden – mens hastigheten økte. Det er samtidig grunn til å berømme forskningsmiljøene ved at de aktivt søkte og fant flere bidragsyttere som kunne bidra med finansiering til å øke analyseomfanget, sier han. Det økte verdien av initiativet betraktelig.

Forberedt på den persontilpassede medisinen

BIOBANK-programmet har vært med på å forberede grunnen for den persontilpassede medisinen, som er under rask utvikling og handler om å analysere gener for å finne den beste medisinske behandlingen. Dette er blitt mulig på grunn av den enorme utviklingen den såkalte genomikken – studiet av struktur og funksjon av organismers fullstendige genetiske materiale – har gjennomgått de siste årene.

Hvis du går til fastlegen om 20 år er antakelig genomet ditt allerede kartlagt og analysert, slik at legen kan få tilgang til detaljert informasjon om hva slags sykdommer du er arvelig disponert for. Analyser av genomet kan for eksempel avsløre hvordan du reagerer på ulike legemidler, og hvor store doser du trenger for at de skal ha den ønskede effekten og minst mulig bivirkninger.

– Det kan likevel bli nødvendig med nye prøver når du går til fastlegen, naturligvis. Men uansett hvordan dette blir framover: Det som etter min mening er



Den årlige BIOBANK-konferansen var det mest synlige av initiativene som skulle stimulere til mer dialog og samarbeid mellom forskningsmiljøene. På konferansen i mai 2014 deltok blant annet (f.v.) Ole Solesvik (da CEO i Lifandis), professor Eero Vuorio (BioCenter Finland og medlem av BIOBANK-styret), professor Mats Hansson (Uppsala universitet), professor Rolf Kåre Reed, (Universitetet i Bergen og BIOBANKS styreleder), forsker Hilde Langseth (Kreftregisteret), medisinsk direktør Steinar Thoresen (Abbvie), forsker Trine Rounge (Kreftregisteret), direktør Bjørn Henriksen (NSD), professor Rolv Terje Lie (Universitetet i Bergen), professor Kristian Hveem (NTNU), fagdirektør Per Magnus (Folkehelseinstituttet), professor Joakim Dillner (Karolinska Institutet og medlem av BIOBANK-styret). Foto: BR Media.

viktig, er at vi ordner oss slik at vi har en samfunnsstruktur som gjør det mulig å bruke slik genetisk informasjon også til forskning. Da må vi sørge for at personvernet er ivaretatt på den best tenkelige måten, slik at ingen uvedkommende får adgang til din genetiske informasjon. Vi må også ha en befolkning som synes at dette er greit, og det forutsetter at folk har stor tillit til myndighetene, sier Reed.

Nordisk og internasjonalt samarbeid

I løpet av programperioden ble det klart at de norske forskningsmiljøene måtte knytte sterkere internasjonale kontakter, og det kunne blant annet skje ved at Norge ble med i det europeiske infrastrukturkonsortiet BBMRI-ERIC (European Research Infrastructure

Consortium) for biobanker og molekylære ressurser. Det tok tid før Norge kunne bli medlem, fordi det var behov for mange avklaringer knyttet til den såkalte ERIC-forordningen først.

Det europeiske forskningssamarbeidet er viktig, men Rolf Kåre Reed har også stor sans for Norden.

– Jeg har stor tro på nordisk samarbeid på dette området, blant annet fordi landene i Norden i stor grad deler de samme verdiene. Vi kan også føle oss trygge på at forskere i de nordiske landene vil behandle personrelaterte data etter de samme strenge etiske retningslinjene for personvern som vi praktiserer her i Norge, påpeker han.

Tilfeldige genetiske koder kan inspirere til nye medisiner

I 2014 fant forskere ved HUNT Biobank noen sjeldne gener som beskytter bærerne mot hjerte/kar-sykdommer. Tilfeldige endringer i genene kan føre til at dannelsen av enkelte proteiner hemmes på en måte som beskytter mot sykdom – et «naturlig eksperiment» som kan gi forskerne ideer til fremstilling av nye medisiner.

– Et vitenskapelig høydepunkt for oss så langt er en artikkel i 2014 i Nature Genetics, med Oddgeir Lingaas Holmen som førsteforfatter. I dette arbeidet påviste vi noen sjeldne gener som beskytter mot hjerteinfarkt og bidrar til et gunstigere kolesterolnivå i blodet, forteller professor Kristian Hveem ved NTNU. Han leder et BIOBANK-prosjekt som leter etter gener som potensielt kan påvirke risikoen for hjerte/kar-sykdommer.

HUNT-forskerne analyserte genene hos ca. 10 000 HUNT-deltakere, hvorav halvparten hadde hatt hjerteinfarkt, for å komme fram til dette resultatet. Funnene fra HUNT-analysene ble deretter bekreftet ved å bruke data fra Tromsøundersøkelsen, og i tillegg klarte forskerne å reproducere dette funnet hos mus.

– Vi kunne forandre genene i musepopulasjoner og deretter vise at de musene som hadde økt uttrykk av de beskyttende genene, også fikk lavere

kolesterolnivå. Da har vi langt på vei dokumentert at dette funnet kan ha klinisk betydning, sier Hveem.

Gener, proteiner, medisiner

– Det er jo slik at mange gener koder for syntese av spesielle proteiner. Når vi finner gener som beskytter mot sykdom, kan det skyldes at genene hemmer dannelsen av enkelte proteiner – og da vil også en evt. medikamentell hemming av disse proteinene ha samme effekt. Derfor tror vi at funnet av slike «ikke-kodende» gener kan utnyttes til å lage medisiner som bl.a. kan beskytte mot hjerte/kar-sykdommer, mener Hveem – som fortsetter jakten på slike gener også etter at BIOBANK-prosjektet er avsluttet.

Professor Hveem presiser at de beskyttende genvariantene de har funnet, er nokså sjeldne. Men det er ikke poenget. Dette og andre lignende funn kan likevel sette oss på sporet av mekanismer som er mer generelle.

Store ringvirkninger av BIOBANK-bevilgningen

Professor Hveems BIOBANK-prosjekt har bidratt til å skaffe HUNT-forskere nye samarbeidspartnere og mer finansiering.

– Da vi søkte BIOBANK-prosjektet om bevilgningen i 2012, tenkte vi å bruke tre–fire millioner kroner til dybdeanalyse (sekvensering) av enkelte gener. Men teknologiutviklingen går fort når det gjelder DNA-kartlegging, og analysekostnadene går ned. Etter en tid konstaterte vi derfor at vi kunne gjøre mye mer enn opprinnelig planlagt. Istedenfor å kun analysere på 10 000 HUNT-deltakere, kunne vi nå gjennomføre en bredt anlagt genotyping hos 70 000 nord-trøndere, forteller Hveem.

Forskningsrådet gikk med på denne omdisponeringen, som også bygde på et allerede etablert samarbeid mellom HUNT og University of Michigans avdeling for biostatistikk. Amerikanerne bidro med nye 15 MNOK til

prosjektet, og ytterligere 3 MNOK kom fra NTNU/Helse Midt-Norge

Utpekt til K.G. Jepsen-senter

– Dette dannet sannsynligvis det viktigste grunnlaget for at vi i 2015 ble tildelt status som et K.G. Jepsen-senter i genetisk epidemiologi, forteller Hveem. Stiftelsen Kristian Gerhard Jepsen har etablert og finansiert 14 senter for medisinsk forskning ved norske medisinske fakulteter og tilknyttede universitetssykehus. Målsettingen med sentrene er at nye og viktige resultater fra forskningen i neste omgang kan muliggjøre en forbedret pasientbehandling.

– Alt dette henger sammen. Forskningsrådet spilte en viktig rolle ved at vi fikk tildelt midler som bygde opp under målet vårt om å bygge opp et senter for translasjonsforskning innen genetisk epidemiologi, og så kom de gode nyhetene på rekke og rad etterpå. Nå har vi fått anledning til å realisere de spennende planene vi hadde om å analysere på store mengder genetiske data for å kartlegge deres betydning for sykdomsutvikling, forteller Hveem.

«Bit for bit»-teknikk avslører hele bildet

Forskerne med tilknytning til HUNT, Tromsøundersøkelsen og Folkehelseinstituttet har gjennom HARVEST-prosjektet og andre kilder til sammen kartlagt genene hos ca. 160 000 nordmenn.

– Det er heldigvis ikke nødvendig å kartlegge alle nukleotidene i en DNA-streng, for å vite hva slags gener en per-

son er utstyrt med. Det vi isteden gjør er å avlese ca. 600 000 genetiske markører for hver enkelt person. Deretter har vi brukt vi en «Bit for bit»-inspirert teknikk for å resonere oss fram til ca. 20 millioner markører som kan analyseres i forskningsprosjektene, sier Hveem – med referanse til et gammelt NRK-program som ble ledet av Roald Øyen.

De genetiske markørene består av det som blant forskere kalles «snipper» (Single Nucleotide Polymorphisms – SNP), som du kan lese mer om i intervjuet med

Per Magnus på side 14–15. Poenget er at når det gjelder bildegjenkjenning, kan du gjerne mangle ganske store deler av et bilde og likevel se hva bildet viser.

– Slik er det også med gener, fordi det er mye som arves i blokker og med kjent genetisk innhold. Vi har derfor nøyd oss med å kartlegge noen sentrale punkter på deler av DNA-tråden, og dermed kan vi med svært stor sikkerhet slutte oss til hva slags DNA-sekvenser som ligger imellom, forklarer Hveem.



K.G. Jepsen-senteret for genetisk epidemiologi ledes av professor Kristian Hveem (til venstre) og tilhører Institutt for samfunnsmedisin ved NTNU. Hveem er professor ved instituttet, prosjektleder for Biobank Norge og leder for HUNT Biobank. Han leder også det nordiske biobank-nettverket og representerer Norge i det europeiske biobank-nettverket, BBMRI-ERIC. I tillegg var han leder for Danmarks nasjonale biobank fra den ble etablert i 2010 til 2013. Foto: NTNU/HUNT Biobank

Fremtidsvisjon

Blodprøver varsler om kreftrisiko

Tenk om kreftrisiko eller tidlige kreftstadier kunne påvises med en enkel blodprøve, istedenfor med mer ubehagelige undersøkelser. Tenk om det gikk an å analysere innholdet i biobankprøver én gang, og så kunne fremtidige forskere analysere data istedenfor å gjennomføre biologiske analyser. Kreftregisterets forskere jobber med begge visjonene.

Kreftregisterets Janus serumbank inneholder opptil 42 år gamle prøver av blodserum, lagret ved 25 minusgrader, fra mer enn 318 000 mennesker i Norge. Om lag 74 000 av de som ga blodprøver har utviklet kreft etter at prøvene ble tatt, og det er grunnlaget for de to prosjektene som Kreftregisterets forskere Trine Rounge og Hilde Langseth sammen fikk finansiert gjennom BIOBANK-programmet.

Serum er den klare, gulaktige væsken som kan skilles fra blodcellene ved sentrifugering eller etter at blodet har koagulert. Janusbanken inneholder i seg selv ikke informasjon om hvilke personer som utviklet kreft etter at prøvene ble tatt, men det kan forskerne finne ut ved å koble bankens egne data med informasjon som er lagret hos Kreftregisteret.

– Om lag 90 prosent av de som avga prøver til Janusbanken deltok også i de landsomfattende hjerte/kar-undersøkelsene som begynte på 1970-tallet. De fylte ut spørreskjemaer hvor de blant annet svarte på om de var røykere,

hva slags kroppsmasseindeks de hadde, og så videre. Det blir rett og slett «gull» når vi forskere kan sammenstille data om enkeltmennesker fra biobanker og helseundersøkelser og på den måten følge utviklingen av mange enkeltpersoners helse gjennom mange år. Da kan vi nemlig avdekke ny kunnskap om hva slags påvirkninger som kan føre til kreft eller andre sykdommer senere i livet, forteller Hilde Langseth.

MicroRNA gir forvarsler om kreft

Nå er de gamle serumprøvene i Janusbanken i ferd med å komme til nytte på en måte ingen kunne drømme om da de ble samlet inn. Serumet inneholder nemlig mye miRNA (micro-RNA), som er betegnelsen på svært korte RNA-molekyler. Disse RNA-bitene kan nå analyseres med moderne genteknologisk utstyr som kartlegger sekvensene av nukleinsyrer og som man kan si utgjør «alfabettet» genene våre er skrevet med.

– Tidligere forskning har vist at miRNA i serum ser annerledes ut hos mennesker som har utviklet kreft enn hos de som

ikke utvikler kreft, men hittil har ingen visst hvor lenge i forveien det er mulig å se slike forvarsler. Vår idé gikk ut på å bruke prøvene i Janusbanken til å finne ut av dette, forteller Langseth.

Det er alltid en fordel å diagnostisere kreft så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, for da kan behandlingen komme raskere i gang – slik at flere overlever. Hovedmålet med Langseths og Rounses prosjekter er derfor å dokumentere at endringer i miRNA er en tidlig markør for kreft. Målet på lang sikt er at slike tidlige markører skal kunne brukes som et diagnostisk verktøy for å oppdage tidlige kreftstadier – ved å ta en enkel blodprøve.

Stabilt i mer enn 40 år

Prosjektet disse forskerne først fikk finansiert av BIOBANK-programmet dokumenterte at miRNA i blodserum er stabilt etter mer enn 40 års lagring. Dette la grunnlaget for at forskerne kunne begynne å kartlegge nukleinsyresekvensene i miRNA fra de gamle serumprøvene.

– Utfordringen i det første prosjektet var å etablere en metode, for ingen andre hadde gjort det som kalles *high throughput* sekvensering av miRNA i serum tidligere. Takket være et tett samarbeide med dyktige forskere ved Norsk Sekvenseringscenter fikk vi metoden til å virke! Dermed kunne vi sette i gang med å sekvensere miRNA-molekylene og analysere dataene vi får ut, med sikte på å identifisere spesifikke miRNA-molekyler som kan gi et tidlig varsel om kreftrisiko. I tillegg er vi i ferd med å generere en mengde data som andre forskere kan bruke i årevis fremover, forteller Langseth.

Krefregisterets forskere har nå analysert miRNA i ca. 1800 serumprøver fra mennesker som utviklet tarmkreft eller lungekreft etter at prøvene ble lagt inn i serumbanken. I tillegg har de sekven-

sert miRNA fra en stor kontrollgruppe med friske mennesker, for å ha noe å sammenlikne med.

– Dette var en enormt stor jobb, for vi sekvenserte veldig dypt og fikk ut ca. 18 millioner sekvenser fra hver prøve vi undersøkte. Deretter har vi kvalitetssikret dataene, og etablert en tungregningsressurs og en bioinformatisk metode ved Krefregisteret som er i stand til å håndtere de store datamengdene, forteller Langseth.

Bedre avkastning på innskuddene

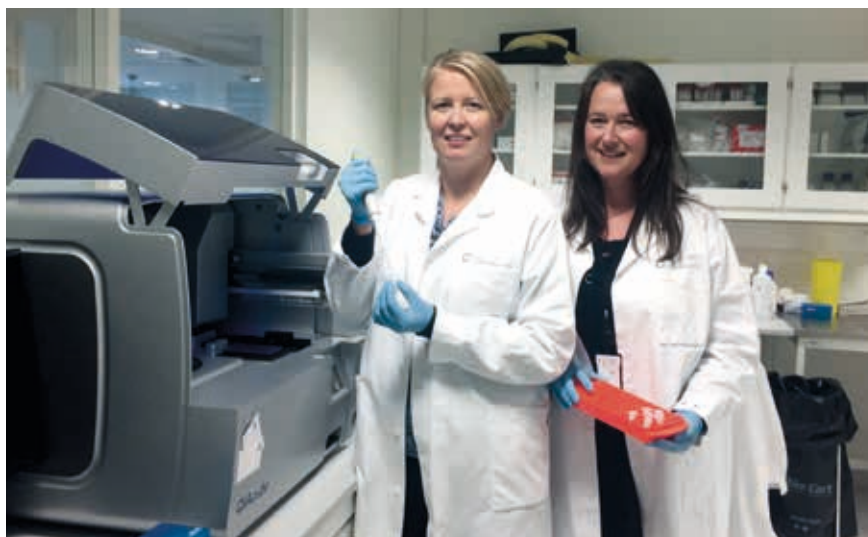
Det har vært forsket på Janus-materialet siden tidlig på 1980-tallet, og mange søknader om tilgang til materiale har kommet fra utenlandske forskere. I de fleste tilfeller har materialet blitt anvendt til å gjøre én eller noen få kostbare analyser.

– Dermed har vi sendt fra oss relativt mye serum som ikke har generert mer enn noen få vitenskapelige artikler. Men prøvematerialet i Janusbanken er av begrenset omfang, og det er derfor svært relevant å heller gjøre analyser som genererer mye data til bruk i mange prosjekter. Med den metoden vi nå er i ferd med å utvikle, kommer vi til å gjøre nettopp det! Du kan si at de «innskuddene» som ble gjort i banken for opptil 45 år siden, blir mye mer verdifulle når vi tar i bruk ny teknologi for å undersøke dem. Vi er svært glad for å ha fått denne muligheten til å igangsette et innovativt nasjonalt prosjekt hvor godt bevarte prøver fra mange givervillige nordmenn kommer til anvendelse, forteller Langseth.

Langseth og Rounge's andre BIO-BANK-prosjekt løper til 2020, men forskerne ser allerede nå tegn på at miRNA kan være en tidlig markør for lungekreft og tarmkreft.

– Vi har også fått penger til å undersøke om miRNA kan være en tidlig markør for bryst- og prostatakreft. Det betyr at vi kan bruke de samme kontrollgruppene om igjen, fordi alle disse kreftformene har nokså lik aldersfordeling, forteller hun.

Trine Rounge og Hilde Langseth har samarbeidet med Norsk sekvenseringscenter (NSC) og forskningsgruppa Biomedisinsk informatikk ved Universitetet i Oslo.



Trine Rounge (t.v.) og Hilde Langseth er forskere ved Krefregisteret. Langseth leder Krefregisterets Gruppe for biobankbasert forskning – Janus serumbank. Foto: Krefregisteret

Mer informasjon om prosjektet er tilgjengelig på nettsiden: www.krefregisteret.no/Forskning/Prosjekter/Janus-miRNA-tilgang-biobank/

Uheldige kombinasjoner av normale gener gir psykiske lidelser

Tidligere var det vanlig å tro at psykiske lidelser som schizofreni skyldtes ett gen, men den teorien er på vei mot skraphaugen. – Det ser isteden ut til at mange psykiske lidelser skyldes uheldige kombinasjoner av gener som hver for seg er helt normale. Dette må få konsekvenser for hvordan vi behandler psykiske lidelser, sier professor Ole A. Andreassen.

En internasjonal forskergruppe påviste i 2014 at schizofreni ikke skyldes ett eller noen få gener: De hadde isteden funnet hele 108 gener som bidro til økt risiko for schizofreni. Når et tilstrekkelig antall slike risikogener finnes hos en person, kan han eller hun utvikle schizofreni.

– Man trodde i sin tid at schizofreni skyldtes en feil i ett gen, som i sin tur påvirket ett enzym og ett protein som førte til utvikling av sykdom. Men oppdagelsen i 2014 tok langt på vei livet av den tenkemåten, fordi vi så at sammenhengene er mye mer kompliserte, forteller professor Ole A. Andreassen. Han var en av forfatterne bak Nature-artikkelen som beskrev det nye funnet i 2014, og leder nå et BIOBANK-prosjekt som går ut på å lete etter liknende sammenhenger for flere psykiske lidelser.

– De 108 genene vi påviste i 2014 kan hver for seg være helt normale, men du kan få økt sårbarhet for sykdom hvis du arver en uheldig kombinasjon av dem. Vi har god grunn til å tro at det samme er tilfellet også for flere andre psykiske lidelser, utdyper Andreassen.

Genene til 110 000 personer over hele verden ble undersøkt for å få bedre kunnskap om arvelige årsaker til schizofreni. Rundt 1000 av disse var norske, og fra Norge deltok forskere fra fire sykehus og institutter i Oslo, og sykehusene i Stavanger og Kristiansand.

Starten på en revolusjon

Professor Andreassen leder K.G. Jebsen senter for psykoseforskning ved Universitetet i Oslo (UiO) og Senter for fremragende forskning på mentale lidelser (NORMENT) ved UiO, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Bergen.

– Funnet i 2014 markerte starten på en revolusjon som går ut på at vi ikke lenger leter etter enkeltgener, men etter kombinasjoner av gener som kan forårsake psykiske lidelser. I tillegg spiller miljøfaktorer en rolle. Det sier seg selv at dette gjør bildet mer komplisert. Derfor trenger vi nye statistiske modeller for å finne fram til de genene som kan påvirke sykdomsrisikoen, forteller Andreassen.



Professor Ole A. Andreassen ledet prosjektet. Foto: UiO

BIOBANK-prosjektet som ledes av Andreassen skal derfor fokusere på å utvikle de biostatistiske modellene som kan brukes til å oppdage store antall gener som kan bidra til forekomsten av psykisk sykdom. Andreassen er selv spesialist i psykiatri, men presiserer at det er nødvendig med tverrfaglige forskerteam for å avsløre de nye sammenhengene.

Nødt til å være tverrfaglig

– Psykiaterne kan ikke avsløre slike sammenhenger alene. Her trenger vi også blant annet genetikere og biostatistikere, men samtidig er det slik at forholdsvis små forskergrupper ikke kan holde seg med et team av biostatistikere for å grave

i hundrevis av gener. Derfor har vi isteden satset på å bygge opp et bredt nasjonalt nettverk med en sentral analyseenhet, som er integrert med internasjonale konsortier, forteller Andreassen.

– Kombinasjonen av norske biobanker og helseregistre er nettopp det vi trenger for å gjennomføre denne forskningen. Her kan vi finne genetisk materiale i biobankene, og kombinere med helseregistrenes opplysninger om pasienter som er godt karakterisert, og informasjon om miljøfaktorer. I dette prosjektet undersøker vi også mennesker som har vært innlagt på sykehus for å motta behandling for psykiske lidelser, forteller Andreassen.

– Prosjektet er helt i startfasen, så det tar ennå tid før resultatene kommer. Men vi har allerede publisert en vitenskapelig artikkel som tyder på at ADHD skyldes et spekter av biologiske mekanismer. Det støtter en hypotese om at det er en kompleks genetikk som ligger til grunn for denne lidelsen, tilføyer han.

Konsekvenser for behandlingen

Den kompliserte genetikken bak schizofreni har allerede forklart hvorfor medikamenter som tok utgangspunkt i «teorien om ett gen» ikke har vært særlig effektive. I tillegg åpner denne forskningen for en helt ny forståelse av de psykiske lidelsene.

– Det er gjort flere studier som viser at schizofreni er assosiert med en kreativitet som ligger over gjennomsnittet, og at mennesker med bipolar lidelse er overrepresentert i de kreative yrkene. Det er jo ikke vanskelig å tenke seg at en person som er veldig kreativ, kanskje

ikke er like flink til andre typer oppgaver. Derfor skal man være forsiktig med hvordan man behandler mennesker med psykiske lidelser, fordi man risikerer å fjerne eventuelle positive virkninger av den genkombinasjonen som også kan gi sykdom, sier Andreassen.

Prisen for å være menneske?

Det ser også ut til at schizofreni, og kanskje enkelte andre psykiske lidelser, er prisen vi mennesker må betale for å ha en veldig avansert hjerne med språk og høyt kognitivt nivå.

Mye tyder på at menneskehjernen i dag har utviklet seg i en balansegang mellom utviklingen av språk, kreativ tenkning og kognitive evner på den ene siden, med schizofreni som en medfølgende risiko på den andre siden.

Hvis det er slik at schizofreni og andre mentale lidelser skyldes uheldige kombinasjoner av normale gener, forklarer det også et mysterium som for eksempel evolusjonsbiologene har grublet på. Det er nemlig slik at mennesker med schizofreni er mindre fruktbare enn friske mennesker. Da skulle man tro at lidelsen gradvis ble drevet tilbake på grunn av den naturlige evolusjonen, som – forenklet sagt – skal sørge for at de best tilpassede individene overlever og fører genene sine videre.

– Når vi erkjenner at schizofreni er et resultat av mange ulike gener, som hver for seg er harmløse, er det lettere å forstå at forekomsten av denne sykdommen ikke synker etter hvert, antyder Andreassen.



Menneskehjernen ser ut til å ha utviklet seg i en balansegang mellom utviklingen av språk, kreativ tenkning og kognitive evner på den ene siden, med schizofreni som en medfølgende risiko på den andre siden. Illustrasjon: Shutterstock

Starter utviklingen av lungesykdommer i fosterlivet?

Gravide kvinners røyking øker risikoen for astma og andre sykdommer hos barnet. Til og med bestemors røyking ser ut til å kunne øke risikoen for astma. En norsk forskergruppe er på sporet av mekanismene som gjør at fosteret blir påvirket av mors røyking og livsstil, og resultatene kan gjøre det mulig å gi bedre helseråd til gravide kvinner.

Det har vært kjent i mange år at gravide kvinner bør spise sunt og la være å røyke, fordi mors dårlige kosthold og røyking ser ut til å øke risikoen for blant annet astma og allergier hos barnet. Men årsaken eller mekanismen som forårsaker utvikling av slike lidelser, har vært ukjent.

Seniorforsker Wenche Nystad ved Folkehelseinstituttet har i tre år ledet et forskningsprosjekt hvor målet var å få mer kunnskap om hvordan mors kosthold under svangerskapet, og miljøfaktorer som røyking, kan påvirke risikoen for astma og allergi hos barnet i tidlig alder.

Mistanke om mekanismen

– Vi har kommet så langt at vi har påvist en sammenheng mellom røyking under svangerskapet og det som kalles epigenetiske endringer hos barnet, det vil si at «av/på-bryterne» som regulerer hvilke gener som skal leses av er havnet på feil sted. Vi har ennå ikke klart å påvise at det er disse endringene som fører til at barnet får astma eller allergier, men jeg kan si

så mye som at vi har en sterk mistanke, forteller Wenche Nystad.

Bestemors røyking skader barnebarnet?

Forskerne har også data som tyder på en sammenheng mellom bestemors røyking under svangerskapet, mens hun gikk gravid med mor, og økt risiko for utvikling av astma hos barnebarnet. Dette gjelder selv om mor ikke røykte under sitt eget svangerskap.

– Dette er et usikkert resultat, blant annet fordi vi ikke har snakket med bestemor eller hatt anledning til å analysere biologiske prøver fra henne. Det er bare mor som sier at bestemor røykte under svangerskapet. Men andre forskere har funnet slike sammenhenger hos blant annet mus, hvor epigenetiske endringer kan nedarves gjennom flere generasjoner, forteller Nystad.

For mye og for lite er like ille

Forskerne i prosjektet har også påvist at det viktige B-vitaminet folat kan forårsake epigenetiske endringer, og det er svært



Wenche Nystad,
seniorforsker ved
Folkehelseinstituttet.
Foto: FHI

viktig kunnskap. Helsemyndighetene tilrår nemlig at gravide kvinner bør ta tilskudd av folat mens de prøver å bli gravide, og de første tre månedene i svangerskapet, fordi dette reduserer risikoen for å få ryggmarksbrokk.

Men man kan jo tenke seg at det finnes kvinner som er i overkant helsebevisste, og tar mer folat enn det anbefalingene tilsier, for å være på den sikre siden. Det bør de antakelig ikke gjøre.

– Vi har også data som viser at gravide kvinner ikke bør bruke for mye paraceta-

mol under svangerskapet, fordi dette øker risikoen for astma og allergi. Vi vil nå undersøke om paracetamol også kan forårsake epigenetiske endringer. Hvis vi finner epigenetiske endringer også for flere risikofaktorer enn disse tre faktorene, altså røyking, folat og paracetamol, da blir vi tryggere på at dette kan være en mulig mekanisme for utvikling av astma, forteller Nystad.

– Hvis vi klarer å fastslå at metylering og epigenetiske endringer virkelig er mekanismen som forårsaker økt risiko for astma og allergi hos barnet, vil det sette oss i stand til å gi bedre og mer presise råd til gravide kvinner, sier Nystad.

Spørreskjemaer og biologiske prøver

Forskergruppen og samarbeidspartnere har benyttet opplysninger fra spørreskjemaer og analysert biologiske prøver fra Den norske mor og barn-undersøkelsen (MoBa) for å komme fram til disse resultatene. I spørreskjemaene har kvinnene fortalt om blant annet røykevaner, kosthold, livsstil og kroppsmasseindeks. Forskerne har også analysert blodprøver fra kvinnene under svangerskapet og målt nivåene av vitaminer som A, D og E, og folat og fettsyrer. Dessuten har de undersøkt om mors blod inneholder kotinin, et stoff som dannes når kroppen bryter ned nikotin.

– Kotinin avslører om mor kanskje har røykt likevel, selv om hun svarte «nei» på spørreskjemaet. Dette er en kontroll vi gjennomførte for å få så sikre data som mulig, forteller Nystad.

Forskerne har også hatt tilgang på blod fra de nyfødte barnas navlestrenger, som lig-

ger lagret på MoBa-undersøkelsens fryse- lager. Navlestrengene inneholder barnets blod slik det så ut ved fødselen, og det er her forskerne har påvist epigenetiske endringer hos barn av røykende mødre.

Samarbeid og miljøbygging

Forskningsprosjektet er et resultat av et langvarig samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) i USA. Forskergruppen samarbeider også med andre europeiske grupper som har lignende data som MoBa, og med forskergrupper ved Universitetet i Oslo og flere andre partnere i inn- og utland. Wenche Nystad ser det som viktig å etablere et sterkt nasjonalt miljø på dette feltet, som også inkluderer for eksempel HARVEST-prosjektet (se side 14–15).

– Norge og Europa er mye lenger fremme enn for eksempel USA når det gjelder å kunne benytte biobanker, helseundersøkelser og helseregistre til forskning, og vi må bli enda bedre til å utnytte disse fantastiske ressursene til fulle ved å etablere sterke forskernettnettverk godt forankret i Norge. Vi har derfor lagt vekt på at de dataene vi produserer skal være tilgjengelige for andre forskningsmiljøer, og et av grepene var å behandle genetiske data identisk med det som for eksempel praktiseres i HARVEST-prosjektet. Det er i det hele tatt viktig å bidra til å bygge opp norske miljøer, for vi har jo ikke lyst til å være en leverandør av data som bare utenlandske forskningsmiljøer kan utnytte, sier Nystad.



Gravide kvinner bør leve sunt og ikke røyke, ellers risikerer de økt risiko for at barnet utvikler astma eller andre sykdommer. Foto: Shutterstock.

Studerer effekten av influensa på gravide kvinner og barna deres

Da svineinfluensaen kom til Norge i 2009, etablerte Folkehelseinstituttet på rekordtid et forskningsprosjekt som følger effektene av influensa og vaksinerings på gravide kvinner og barna deres. – Og så kom Forskningsrådet med en bevilgning som kan gjøre dette til verdens mest detaljerte studie på området, sier prosjektlederen Lill Trogstad.

Folkehelseinstituttet (FHI) reagerte fort da det på sensommeren 2009 kom mange rapporter, blant annet fra England og Sverige, om gravide kvinner som var blitt alvorlig syke og innlagt på sykehus etter å ha blitt smittet med svineinfluensa. Det kom også rapporter om at influensaen rammet mange unge mennesker, mens det vanlige er at eldre mennesker er mest utsatt.

– Det var jo åpenbart at denne pandemien også ville komme til Norge, og at FHI ville gi råd om vaksinasjon. Men vi så også at pandemien på sett og vis kom som et naturlig eksperiment, og ga oss en unik mulighet til å undersøke effekten av både influensa og vaksinerings på de gravide kvinnene og barna deres, forteller Lill Trogstad ved FHI.

Følger 4400 kvinner

FHIs forskere skrev derfor en forskningsprotokoll på rekordtid, og fikk rask godkjenning av den regionale etiske komiteen (REK sør-øst). Helse- og omsorgsdepartementet bevilget penger til rekruttering av gravide kvinner og datainnsamling, og

dermed kunne FHI sette i gang Den norske influensaundersøkelsen (Norflu).

– Dette er en stor kohort-undersøkelse som følger 4400 kvinner som var gravide under svineinfluensa-epidemien, og barna deres, i mange år fremover. Vi undersøker hvordan både influensa, vaksinasjon og bruken av antivirale midler under svangerskapet innvirker på den gravides helse og barnets utvikling, forteller Trogstad.

Svineinfluensapandemien i Norge nådde en topp i oktober/november 2009 og avtok deretter. Men så fikk pandemien et leit etterspill ved at flere vaksinerte barn utviklet narkolepsi..

Økt risiko for dødfødsler

– Vi skal ikke lukke øynene for at vaksinasjon kan ha uønskede bivirkninger, men vi må ikke glemme et viktig perspektiv: Det er aldeles ikke risikofritt å være å vaksinere seg. Vi har for eksempel vist at gravide som ble vaksinert mot influensa under pandemien i 2009 ikke hadde økt risiko for dødfødsel.



Lill Trogstad, forsker ved Folkehelseinstituttet. Foto: FHI

Gravide som fikk influensasykdom hadde derimot dobbelt så stor risiko for dødfødsel. Den studien ble publisert i The New England Journal of Medicine, forteller Trogstad.

FHI undersøker nå om influensa i svangerskapet også kan gi økt risiko for lav fødselsvekt og tidlig fødsel. Kanskje er det også slik at eksponering for influensavirus de første ukene av svangerskapet påvirker den psykomotoriske utviklingen hos barnet: Det vil i så fall dataene fra Norflu kunne avsløre, når forskerne er ferdige med å analysere dem.

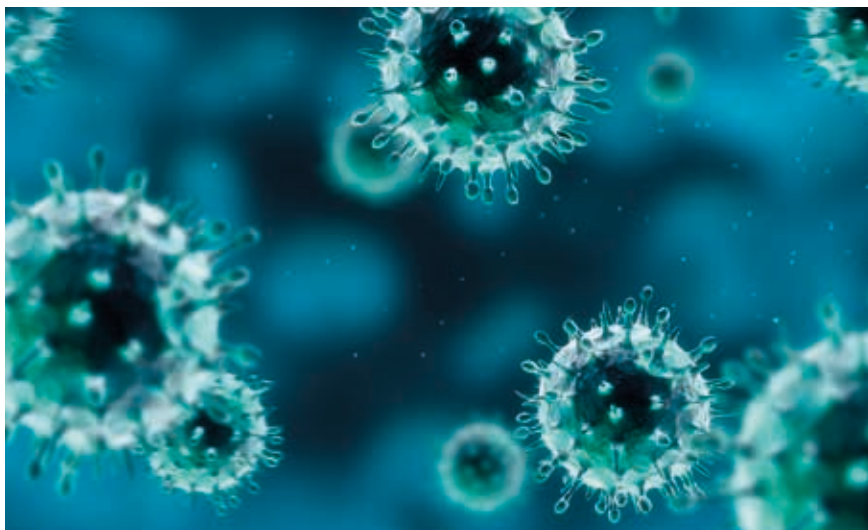
BIOBANK ga midler til klinisk testing

Norflu-undersøkelsen var fra starten av basert på at mødrene skulle svare på spørreskjemaer om egen og barnets helse ved fødselen, for deretter å følges opp med regelmessige spørreskjemaer og koblinger til nasjonale helseregistre. I tillegg ble det tatt blodprøver av mor og fra barnets navlestreng ved fødselen.

FHI-forskerne var hele tiden klar over at spørreskjema-undersøkelser er beheftet med en viss usikkerhet. Men i 2012 øynet forskerne en stor mulighet da BIOBANK-programmet ba om forslag til prosjekter som kunne generere data som senere kunne gjenbrukes av andre forskere. For å gjøre en lang historie kort: FHI skrev en søknad, som ble godkjent.

– Det var en helt fantastisk bevilgning, fordi vi fikk muligheten til å gjennomføre en omfattende klinisk/psykologisk testing av barn som på det tidspunktet var blitt fire år gamle. Det er alltid beheftet med noe usikkerhet å be foreldre vurdere sine egne barns kognitive status. Verdien av slike data styrkes hvis de i tillegg kan kobles til objektive kriterier og målinger med standardiserte verktøy, forteller Trogstad.

FHI etablerte nå en hel klinikk i leide lokaler og rekrutterte et team med over 20 mennesker. Til sammen 614 fire-åringer ble undersøkt med grundige psykologiske tester. I tillegg ble det tatt nye blodprøver av både mor og barn, for å benytte dem til immunologiske studier.



Svineinfluensaviruset, H1N1, kom til Norge i mai 2009 og nådde en topp i oktober/november. Det er anslått at ca. en firedel av befolkningen ble smittet. (Illustrasjon: Sebastian Kaulitzki, Shutterstock).

– Vi undersøkte både barn av vaksinerte mødre, av mødre som hadde hatt influensa, av mødre som både hadde influensa og ble vaksinert, og av mødre som ikke hadde hatt noen av delene. Vi fullførte de kliniske undersøkelsene i løpet av våren 2015, og nå jobber vi hardt med å analysere resultatene, forteller Trogstad.

Vaksineråd må bygge på god forskning

Vi ønsker å ha best mulig kunnskap om konsekvensene av å bli smittet med influensa i svangerskapet, og konsekvensene av å bli vaksinert. Det er bare god forskning som kan nyansere påstander om at vaksiner er farlig, mener Trogstad, som beskriver NorFlu som en unik undersøkelse på verdensbasis:

– Vi vet ikke om noen andre i hele verden som har klart å fange øyeblikket og etablere en kohort av gravide kvinner under pandemien. Og så ble NorFlu-undersøkelsen enda bedre fordi Forskningsrådet ga oss muligheten til å gjennomføre kliniske undersøkelser som blir brukt til å kvalitetssikre dataene vi får fra spørreskjemaer. Vi er også svært takknemlige overfor alle de velvillige familiene som deltar i Norflu. Nå planlegger vi flere spørreskjemaer blant annet i forbindelse med barnas skolestart. Dataene vi samler inn i Norflu kommer til å bli brukt til forskning i årevis framover, også etter at bevilgningen fra Forskningsrådet er brukt opp, forteller Trogstad.

Norflu på internett:
www.fhi.no/studier/norflu/

Skogplantingen og hogsten er ferdig, verdiskapingen kan begynne

Folkehelseinstituttet har ledet et prosjekt som gikk ut på å kartlegge ca. 500 000 spesielle DNA-sekvenser hos mer enn 23 000 nordmenn. DNA-sekvensene fungerer i mange tilfeller som markører for sykdomsfremkallende gener – og nå blir den enorme datamengden åpnet for forskere som leter etter sammenhenger mellom gener, miljøfaktorer og sykdom.

– De store norske helseundersøkelsene og biobankene kan sammenliknes med skogplanting. Likheten består blant annet i at man først gjør et stort arbeid – man planter trær, eller samler inn biologiske prøver og helseopplysninger. Deretter tar det lang tid, eller det er svært arbeidskrevende, før man kan høste av de store investeringene som er gjort i form av penger og arbeidstid, forteller fagdirektør Per Magnus ved Folkehelseinstituttet.

Folkehelseinstituttet er nå i ferd med å avslutte en stor innsats med å kjøre en spesiell type analyser av DNA i blodprøver fra til sammen mer enn 23 000 nordmenn. Dette kan sammenliknes med å hogge trær som ble plantet for mange år siden, for deretter å legge dem i tømmerlunner – slik at noen kan komme og hente tømmeret for å bruke det til verdiskaping. Men så holder ikke metaforen lenger, for «tømmeret» som kommer ut av prosjektet med det treffende navnet HARVEST kan brukes om og om igjen.

Snippene markerer sykdomsgener

– Vi har ikke drevet med gensekvensering men med det som kalles genotyping, noe som i vårt tilfelle innebærer at vi har kartlagt forekomsten av det som kalles «snipper» i genetisk materiale. De fleste mennesker har ofte nøyaktig den samme nukleotiden på samme sted i DNA-sekvensen sin, men det finnes også variasjoner. Hvis én av basene i et nukleotid er skiftet ut på et bestemt sted slik at det blir variasjon mellom mennesker, snakker vi på engelsk om Single Nucleotide Polymorphism eller SNP, som altså uttales «snipp», forklarer Magnus.

Poenget med å studere slike «snipper» er at mange av dem fungerer som markører for sykdomsfremkallende gener. HARVEST-prosjektet har nå fullført kartleggingen av utbredelsen av ca. 500 000 slike «snipper» hos hver eneste av de 23 000 nordmennene som var med i undersøkelsen. Deretter ble det gjennomført en omfattende kvalitetssikring.



Per Magnus leder forskningsprosjektet HARVEST. Foto: UiO

– Genotypingen ble utført ved NTNU, mens kvalitetssikringen har vært utført av forskere ved universitetene i både Oslo, Bergen og Trondheim, forteller Magnus. Tilsvarende kartlegginger er også blitt utført av forskere med tilknytning til HUNT og Tromsøundersøkelsen, slik at BIOBANK og andre kilder til sammen har finansiert kartleggingen av markørgener hos ca. 160 000 nordmenn.

Innelåste og sikre data

Det omfattende datamaterialet er nå tilgjengelig for forskere som har en vitenskapelig problemstilling og god-

kjenning fra en regional etisk komité. Per Magnus ser for seg at dataene vil bli mye brukt av forskere som er på jakt etter sammenhengene mellom gener, miljøfaktorer og forekomsten av en rekke sykdommer som for eksempel kreft, allergier og hjerte/kar-sykdommer.

– Men vi sender ikke dataene fra oss: De er låst inne i de sikre lagringsenheter ved HUNT Cloud og Tjenester for Sensitive Data (TSD) ved UiO. Forskere som vil bruke dataene får passord og tilgang, og deretter kan de logge seg inn med Remote Access. Mens forskerne er innlogget kan de koble våre data til sine egne data om for eksempel sykdomsforekomst eller fenotyper. Det er først og fremst personvern hensyn som gjør at vi ikke sender fra oss dataene, men det er jo også upraktisk å sende ut så store datamengder som vi snakker om her, sier Magnus.

Kort vei fra genfunn til behandling

Per Magnus har blant annet latt seg inspirere av en dansk studie av pylorus-stenose, som rammer enkelte barn få uker etter fødselen. Sykdommen skyldes at muskelen rundt åpningen fra magesekken til tynntarmen blir for kraftig, slik at mageinnholdet ikke kan passere. Danskene påviste fire genvarianter som var involvert i sykdomsutviklingen, og et av dem var knyttet til kolesterolomsetningen i kroppen. Videre forskning viste at ernæring med lavt innhold av kolesterol fører til økt risiko for pylorus-stenose.

– Dette førte til at forskerne kunne gi råd om at ernæringen til barn med

risiko for sykdommen burde inneholde mer kolesterol enn det som finnes i vanlig flaskemelk. Studien viser hvor kort vei det i noen tilfeller kan være fra et genfunn til et inngrep som kan redusere risikoen for sykdom. Det er nettopp slike ting HARVEST-dataene vil kunne brukes til, påpeker Magnus.

Barnelegen og professoren Pål Njølstad ved Universitetet i Bergen er blant dem som nå er i ferd med å bruke data fra HARVEST-prosjektet. Han har fått en stor bevilgning fra Det europeiske forskningsrådet (ERC), og leter nå etter «snipper» som er assosiert med gener som påvirker forekomsten av diabetes hos barn.

– Det er viktig å være klar over at disse «snippene» ikke er gener men bare markører for gener. Tenk deg at vi for eksempel analyserer «snippene» hos en rekke barn som har fått kreft, og

så viser det seg at en spesiell «snipp» forekommer ofte i denne gruppen. Det betyr ikke at «snippen» i seg selv er skadelig, men at den antakelig ligger tett opp til et regulator-gen eller proteindannende gen som har stor betydning for utviklingen av barnekreft, forklarer Magnus.

Forskerne i HARVEST-prosjektet brukte blodprøver som var lagret i CONOR Biobank i Levanger og i Folkehelseinstituttets biobank i Oslo. Prøvene ble i sin tid samlet inn i regi av Den norske mor og barn-undersøkelsen (MoBa), Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT) og Tromsø-undersøkelsen. Også forskere ved Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK) har vært med i prosjektet, vesentlig i forbindelse med kvalitetskontrollen.

HARVEST-prosjektets nettside:
www.ntnu.no/biobanknorge/harvest



Biobanken ved Nasjonalt folkehelseinstitutt ble etablert som en forskningsbiobank i 1999 og er i dag en moderne og effektiv biobank. Foto: Folkehelseinstituttet.

Utdanner forskerne som skal skape verdiene i biobankene

Norske forskere har samlet inn millioner av blodprøver og annet biologisk materiale og lagt dem i biobanker, men vi har hittil ikke vært flinke nok til å analysere innholdet i bankene. Forskere ved UiO og NTNU har nå gått sammen om å utdanne en ny generasjon forskere som skal finne verdiene som ligger skjult i det omfattende materialet.

De norske biobankene inneholder enormt mye verdifullt materiale: De samtykkebaserte biobankene inneholder prøver fra i alt ca. 30 prosent av den norske befolkningen, og i tillegg ligger det ca. 25–30 millioner prøver i kliniske biobanker. De kliniske prøvene er tatt til andre formål enn forskning, for eksempel i forbindelse med diagnose eller behandling ved et sykehus, men de kan brukes i forskningsprosjekter hvis dette blir godkjent av en regional etisk komite.

Det er bred faglig og politisk enighet om at de norske biobankene utgjør en betydelig forskningsressurs. Antakelig ligger nøkkelen til behandling av mange av de store folkesykdommene – som kreft, diabetes, hjerte-kar-sykdommer og Alzheimers – gjemt i biobankmaterialet, men disse nøklene kan bare hentes fram av forskere som er i stand til å analysere materialet og koble det til informasjon fra de norske helseregistrene.

Trenger mer kompetanse og kapasitet
Professorene Magne Thoresen ved Universitetet i Oslos Institutt for medisin-

ske basalfag og Kristian Hveem fra K.G. Jebsen-senteret for genetisk epidemiologi ved NTNU startet i 2016 et prosjekt som skal utdanne den neste generasjonen forskere innen biobanker og helseregistre.

– Bakgrunnen er en evaluering som ble gjennomført i 2011 av den biologiske, medisinske og helsefaglige forskningen i Norge. Den evalueringen avslørte blant annet en skrikende mangel på både kompetanse og kapasitet når det gjaldt avansert genetisk statistikk, forteller Thoresen, som er professor ved Avdeling for biostatistikk ved UiOs medisinske fakultet.

Da BIOBANK-programmet utlyste midler til prosjekter som skulle utvikle den bioinformatiske og statistiske kompetansen som trengs for å analysere innholdet i biobankene, reagerte Thoresen derfor med å foreslå et prosjekt som skulle drive metodeutvikling fra et statistisk ståsted.

– Utgangspunktet for vår opprinnelige søknad var utviklingen med økte



Magne Thoresen er professor ved UiOs medisinske fakultet. Foto: UiO.

muligheter for sekvensering av genetisk materiale. Dette har ført til en eksplosiv vekst i tilgangen på data, men det er ikke mulig å anvende dataene før vi har utviklet gode statistiske metoder for å finne fram i datamengdene, forklarer Thoresen.

Programstyret ville slå sammen prosjektene

Professor Kristian Hveem ved NTNU og HUNT foreslo samtidig, og uavhengig av Thoresen, et prosjekt som primært skulle satse på opptrening av biostatistikere. Også her var målsetningen å

gjøre reelle analyser, men med vekt på såkalt «applied biostatistics»

Programstyret i BIOBANK la merke til at de to prosjektene hadde flere fellestrekk. De svarte derfor med å be Thoresen og Hveem utvikle et felles, todelt prosjekt som skulle utdanne en ny generasjon forskere.

– Det var en overraskende beskjed. Men det var også et fint insitament til å kombinere to forskningsmiljøer som på mange måter ville det samme, men med ulik tilnærming, kommenterer Thoresen.

Skal bygge en permanent ressurs

Magne Thoresen og Kristian Hveem er nå i ferd med å ansette tre forskere hver.

– Fellesprosjektets budsjett inneholder midler til tre postdoktorer/forskere i Oslo og tre i Trondheim, men vi kommer også til å inkludere forskere som har annen finansiering. Målsetningen vår er å få tak i virkelig gode forskere som vil bygge en egen forskerkarriere, og så skal vi trene dem opp i aktiviteter som kan bli til en permanent ressurs ved våre institusjoner. Det som ofte ellers skjer innenfor vårt felt, er nemlig at vi utdanner Phd-kandidater som deretter forsvinner til andre aktiviteter, sier Thoresen.

Mens Thoresen primært ansetter postdoktorer, vil Kristian Hveem også tilsette forskere i faste stillinger.

– I mai i år tilsatte vi en førsteamanuensis i anvendt biostatistikk fra

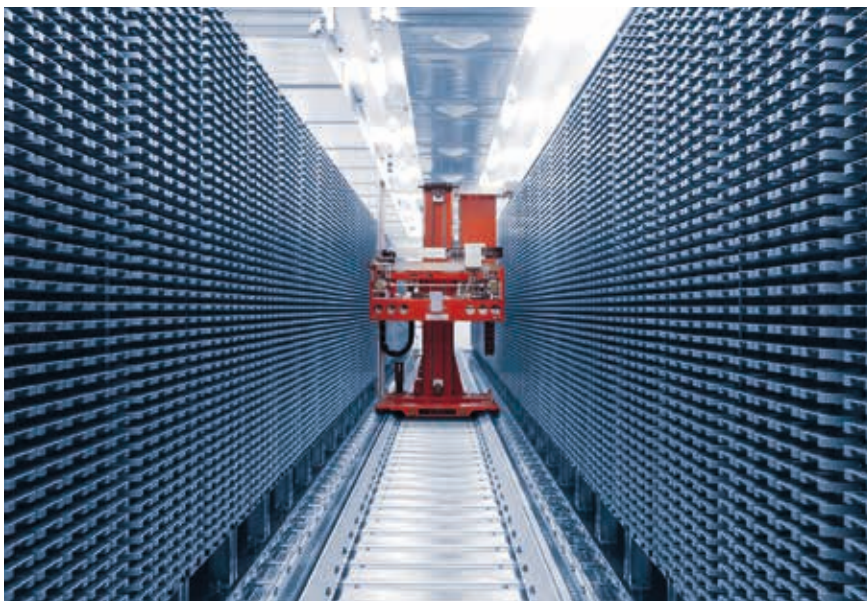
Universitetet i Michigan, som er et ledende internasjonalt miljø på dette feltet. I tillegg skal vi ansette én forsker som skal knyttes til John Anker Zwarts migreneforskningsmiljø ved UiO, og en annen som skal være tilknyttet miljøer ved Tromsøundersøkelsen ved UiT. Utplasseringen av «våre» postdoktorer ved andre universiteter er en del av strategien for å bygge et nasjonalt miljø, forklarer Hveem.

– Innenfor vårt felt er replikasjonsstudier – det å bekrefte funn fra andre studier/kohorter – et krav for å få publisert artiklene våre i vitenskapelige tidsskrifter. Da er jo ingenting bedre enn at vi kan bygge miljøer med kompetanse slik at vi kan få best mulig flyt over dette, tilføyer Hveem.

De norske biobankene

Satsingen på å utdanne en ny forskergenerasjon er et nytt skritt på veien til å utnytte de norske biobankene og helseregistre bedre. Et viktig skritt ble tatt allerede i 2002, da Folkehelseinstituttet og de fire store universitetene etablerte teknologiplattformen Biobanker for helse for å samle inn, systematisere og DNA-ekstrahere det materialet som lå rundt omkring i mange ulike biobanker. I 2005 ble det vedtatt å etablere en nasjonal biobank for de store regionale helseundersøkelsene, Cohort of Norway.

I 2010 ble konsortiet Biobank Norge etablert med støtte fra Forskningsrådets nasjonale satsing på forskningsinfrastruktur. Det er også etablert et nordisk biobanknettverk med utgangspunkt i den europeiske biobank-infrastrukturen BBMRI.



HUNT Biobank ved NTNU i Levanger lagrer prøver ved 80 kuldegrader og har etablert et lager med 13 millioner prøver, som kan hentes og settes på plass av roboter. Foto: HUNT

Biobanker og helseregistre

En unik forskningsressurs

De norske humane biobankene og helsedataene er blant de beste i verden og utgjør en unik ressurs for forskere som vil lete etter nøklene til behandling av mange av de store folkesykdommene, som kreft, diabetes, hjerte- og karsykdommer og Alzheimers. Forskningsprogrammet BIOBANK har åpnet nye dører inn til denne ressursen.

Da Norges forskningsråd i 2011 etablerte forskningsprogrammet Humane biobanker og helsedata (BIOBANK), var Norge og de andre nordiske landene allerede kjent internasjonalt for å ha enestående gode helsedata. Samtidig var det klart at innholdet i biobankene, helseregistrene og andre datakilder kunne utnyttes bedre ved å ta i bruk nye teknikker.

Programstyret har agert strategisk for å stimulere til mer dialog og samarbeid mellom forskningsmiljøene. Dette skjedde gjennom programmets utforming og utlysninger, og gjennom å skape dialog, arrangere konferanser og gi innspill til pågående prosesser i andre fora. Programstyret har også bidratt økonomisk til et møte i USA om utnyttelse av nordiske helsedata.

I BIOBANK-prosjektene har vi lært at ulike psykiske lidelser antakelig skyldes uheldige kombinasjoner av svært mange gener. Vi har også kommet nærmere mekanismene som gjør at fosteret kan

ta skade av mors usunne livsstil, og funnet gener som kan beskytte mot hjerte- og karsykdommer. Programmet har støttet verdens beste studie av effektene av influensa og vaksine på gravide kvinner og barna deres, og en studie av hvordan kreftisiko og tidlige kreftstadier kan påvises med en enkel blodprøve. Se for øvrig prosjektoversikten på side 20.

Programmet har totalt finansiert ni prosjekter som har økt verdien av «innskuddene» i biobankene og helseregistrene, blant annet ved å støtte prosjekter som skulle bygge ekspertise innen biostatistikk og bioinformatikk. Det største prosjektet, HARVEST (se side 14–15) har kartlagt et enormt antall DNA-sekvenser som nå blir åpnet for forskere som leter etter nye sammenhenger mellom gener, miljøfaktorer og sykdom. Prosjektet hadde i utgangspunktet finansiering til å analysere 20 000 prøver, men sluttresultatet ble hele 160 000 prøver fordi andre finansieringskilder ønsket å bidra – samtidig som prosjektet var

svært fokusert på å få ned kostnadene per analyse. Også andre prosjekter har lagt til rette for at biologiske prøver i biobanker kan analyseres én gang på måter som genererer datasett for mange fremtidige analyser.

Denne målrettede satsingen på å analysere et stort antall prøver som kan brukes av flere forskningsprosjekter og -miljøer samtidig, med en bevisst satsing på å analysere de enorme datamengdene som genereres, har allerede ført til flere nye prosjekter i etterkant av utlysningen. Utover de konkrete resultatene fra igangværende forskningsprosjekter, er kanskje dette det viktigste langsiktige bidraget fra BIOBANK-programmet.

Biobanks and health registries

A unique resource for research

Norwegian human biobanks and health data are among the best in the world and represent a unique resource for researchers trying to find the key to treating many of the major threats to public health, including cancer, diabetes, cardiovascular disease and Alzheimer's disease. The Programme on Human Biobanks and Health Data (BIOBANK) has helped to expand access to these resources.

When the Research Council of Norway launched the Programme on Human Biobanks and Health Data (BIOBANK) in 2011, Norway and the other Nordic countries were already internationally recognised for their exceptionally good health data. At the same time, however, it was clear that new structures were called for in order to take greater advantage of the contents of biobanks, health registries and other health and personal data sources.

The BIOBANK programme board has taken strategic steps to increase dialogue and cooperation between research environments. This has been done in part through the overall development of, and calls for proposals under, the programme, and through promoting dialogue, organising conferences and providing input to ongoing processes in other fora. The programme board has also provided a financial contribution towards a meeting in the US on increased utilisation of Nordic health data.

Projects under the BIOBANK programme have demonstrated that various psychiatric disorders may well stem from unfortunate combinations of a wide array of genes. Progress has also been made towards understanding the mechanisms by which the unhealthy lifestyle of a mother brings harm to her unborn child, and towards isolating genes that can provide protection from cardiovascular disease. The programme has supported both a world's top study on the effects of influenza and vaccines on pregnant women and their children and a study on how to determine cancer risks and detect early stages of cancer by means of a simple blood test. See page 20 for an overview of the BIOBANK programme projects.

The programme has funded a total of nine projects which have increased the value of the biobank and health registry "deposits" by, among other things, supporting projects aimed at developing expertise in biostatistics and bioinformatics. The largest research project has mapped a very large number of DNA sequences

which will now be opened to researchers looking to find new links between genetics, environmental factors and disease. Although the project was originally granted funding to analyse 20 000 samples, it succeeded in analysing a total of approx. 160 000 samples thanks to funding from other sources that wished to contribute – and a clear focus on minimising the cost per analysis. Another project, too, has created a framework for conducting a single analysis of biological samples in ways that generate data sets that can be used in many future analyses.

The targeted effort towards analysing a large number of samples that can be used by multiple research projects and research groups at the same time, coupled with a clear focus on analysing the enormous amounts of data generated, have already given rise to several new projects in the wake of the funding announcements. Along with the specific results from ongoing research projects, this may be the most important long-term contribution of the BIOBANK programme.

Prosjektoversikt BIOBANK

Første utlysning

HUNTING for genes that affect cardiovascular related traits.

Prosjektleder: Professor Kristian Hveem, NTNU. 17,9 mill. kroner, prosjektperiode 2013–2016.

Causal pathways for asthma.

Prosjektleder: Avdelingsdirektør Wenche Nystad, Folkehelseinstituttet. 14,8 mill. kroner, prosjektperiode 2013–2017.

Perinatal outcomes and childrens health after prenatal exposure to influenza and influenza vaccination.

Prosjektleder: Lill Trogstad, Folkehelseinstituttet. 17,7 mill. kroner, 2013–2017.

Andre utlysning

Genome-wide miRNA profiling in prediagnostic samples from Janus Serum Bank for early diagnosis, improved therapy & surveillance of cancer.

Prosjektleder: Forsker Hilde Langseth, Kreftregisteret. 5,0 mill. kroner, 2013–2015.

Better health by harvesting biobanks.

Prosjektleder: Fagdirektør Per Magnus, Folkehelseinstituttet. 20,0 mill. kroner, 2013–2017.

Tredje utlysning

Identifying the missing heritability of complex diseases leveraging biobanks, registries and novel analytical tools in psychiatric disorders.

Prosjektleder: Professor Ole A. Andreassen, UiO. 15,0 mill. kroner, 2016–2019.

Biomarkers of Cancer: Biocomputational analysis of data from population-based biobanks and health registries.

Prosjektleder: Forsker Hilde Langseth, Kreftregisteret. 7,0 mill. kroner, 2016–2020.

National training initiative to make better use of biobanks and health registry data.

Prosjektleder: Professor Magne Thoresen, UiO. 12,5 mill. kroner, 2016–2019.

Nasjonalt treningsinitiativ for bedre utnyttelse av biobanker og helseregistre.

Prosjektleder: Professor Kristian Hveem, NTNU. 12,5 mill. kroner, 2016–2019.

BIOBANKs programstyre

Rolf Kåre Reed, professor, Universitetet i Bergen (styreleder) – hele perioden

Anne Høyve, enhetsleder, Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering, Registerenheten, Helse Nord RHF – hele perioden

Wenche M. Olsen, direktør, Lytix Biopharma – hele perioden

Marit Veierød, professor, Universitetet i Oslo – hele perioden

Eero Vuorio, professor, Biocenter Finland – hele perioden

Marit Halvorsen, professor, Universitetet i Oslo – 2013–2016

Joakim Dillner, professor, Karolinska Institutet – 2013–2016

Per Johansson, professor, Uppsala universitet – 2014–2016 (erstattet Arnstein Mykletun, professor, Folkehelseinstituttet)

Se for øvrig **Prosjektbanken**, som viser statistikk og informasjon om forskningsprosjekter finansiert av Forskningsrådet siden 2004: www.forskningsradet.no/prosjektbanken/

En biobank er en samling av humant biologisk materiale: Blod, organer, deler av organer, celler, vev og bestanddeler av slikt materiale, det vil si DNA, RNA eller proteiner.

Et helseregister er et register over helseopplysninger som er regulert i helseregisterloven. Hvis en nordmann for eksempel får kreft, er den behandlende legen pliktig å rapportere dette til Kreftregisteret. De nordiske landene har liknende registre for kreft og en rekke andre sykdommer.

Norge har i dag 16 sentrale helseregistre. I tillegg regnes opplysninger fra de befolkningsbaserte helseundersøkelsene, biobanker og kvalitetsregistre som helsedata. Sammen med våre unike

personnumre gir disse datakildene muligheter til å avklare medisinske spørsmål på en måte som er mulig i få andre land.

Biobank Norge er et konsortium med 10 partnere og er opprettet for å skape en nasjonal biobankinfrastruktur for fremragende helseforskning, optimalt integrert med internasjonale initiativ. Prosjektet er finansiert av Norges forskningsråd. Det ble opprettet i 2011, og i 2016 ble det inngått kontrakt for ny periode ut 2018.

Liste over de 233 registrerte diagnostikk- og behandlingsbiobankene i Norge (oktober 2016) finnes på nettsiden: www.forskningsradet.no/biobank

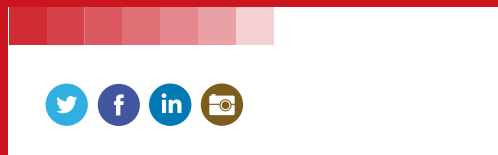


Om publikasjonen

Dette er en rapport om Norges forskningsråds program for Humane biobanker og helsedata – BIOBANK. Rapporten gir noen innblikk i forskningen som ble finansiert. Forskningsrådet tok initiativ til å opprette programmet i 2011 med midler fra Forskningsfondet.

Programperioden var fra og med 2012 til og med 2016. Da Forskningsfondet ble nedlagt overtok Kunnskapsdepartementet finansieringen av programmet.

www.forskningsradet.no/biobank/



Norges forskningsråd

Drammensveien 288
Postboks 564
NO-1327 Lysaker

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

Publikasjonen kan bestilles
og lastes ned fra
www.forskningsradet.no/publikasjoner

November 2016
ISBN 978-82-12-03561-4 (trykk)
ISBN 978-82-12-03562-1 (pdf)
Opplag: 250
Trykk: 07 Media AS
Intervjuer: Bjarne Røsjø, BR Media
Design: Fetetyper.no
Foto omslag: Shutterstock og
Folkehelseinstituttet