

Kommersialisering av svenska biobanker

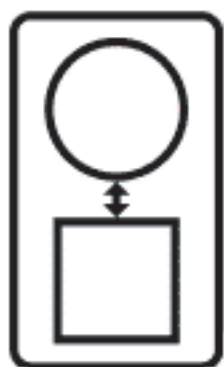
Ett näringspolitiskt perspektiv

Jens Laage-Hellman

IMIT WP: 2001_121

Datum: 2001

Antal sidor: 82



IMIT

INSTITUTE FOR
MANAGEMENT OF
INNOVATION AND
TECHNOLOGY

Kommersialisering av svenska biobanker

Ett näringspolitiskt perspektiv

Jens Laage-Hellman

Sammanfattning

Detta är en delrapport inom det tvärvetenskapliga projektet ”Användning av humana biobanker: etiska, sociala, ekonomiska och juridiska aspekter”. Med biobanker menas här samlingar av humanbiologiskt material som upprättats för kliniska ändamål eller för forskning. Som en följd av kartläggningen av människans arvsmassa (genomet) och andra framsteg inom den moderna genforskningen finns det ett stort intresse bland forskare såväl inom akademien som i industrin att använda biobanker. Det gäller inte minst studier som syftar till att kartlägga sambanden mellan genetik, omgivningsfaktorer och sjukdomar. Denna typ av forskning skapar i sin tur förutsättningar för utveckling av nya metoder och produkter för medicinsk diagnostik och terapi.

Det övergripande syftet med projektet, som är treårigt, är att skapa förutsättningar för att svenska biobanker ska kunna utnyttjas effektivt och på ett etiskt godtagbart sätt. En av delstudierna handlar om de näringspolitiska aspekterna och syftar till att analysera hur olika ekonomiska intressen kan tas till vara med hänsyn både till offentlig och privat verksamhet. I den första fasen, som här avrapporteras, har det gjorts en översiktlig kartläggning av den industriella biobanksanvändningen i Sverige. Studien baseras huvudsakligen på intervjuer med forskare inom industrin och den akademiska världen.

Studien visar att alla de ledande läkemedels- och diagnostikaföretagen i Sverige antingen har börjat använda biobanker eller planerar att göra det. Det finns också några bioteknikföretag som baserar sin verksamhet på biobanker. Än så länge har företagen i mycket begränsad utsträckning valt att samla in egna prover, utan de förlitar sig istället till samarbete med universitetsforskare som har biobanker och andra viktiga resurser (information, utrustning, personal, etc). Inte minst för att hantera de etiska frågorna (t ex kring den personliga integriteten) finns det dock många som anser att det behövs någon form av ”mellanhand” mellan den etablerade industrin och universiteten respektive sjukvården. Den modell för kommersialisering av biobanker som håller på att utvecklas i Umeå ses av många som en tänkbar förebild.

Sverige kan av flera skäl erbjuda en i internationell jämförelse god miljö för att bedriva den typ av tillämpad genomikforskning som baseras på humanbiologiskt material. Det beror inte bara på att det finns högkvalitativa biobanker utan kanske ännu viktigare är möjligheterna att få tillgång till information om provgivarna (bl a tack vare sjukvårdssystemet, personnumren och den epidemiologiska kompetensen i landet). De svenska biobankerna utgör med andra ord en viktig nationell resurs. Den kan användas för att stärka den svenska akademiska forskningen, men också som ett medel för industriell utveckling. Om de etablerade läkemedels- och diagnostikaföretagen kan få tillgång till den offentliga sektorns biobanker kan detta komma att gynna produktutvecklingen i dessa företag. Därutöver finns möjligheter att bygga upp en internationellt konkurrenskraftig genomikindustri, vilket inte funnits i Sverige tidigare. En förutsättning för ett effektivt utnyttjande av biobankerna är att det regelverk i form av en ny ”biobankslag”, som förväntas komma inom en relativt snar framtid, inte gör det alltför komplicerat att använda biobankerna för forskningsändamål.

Innehållsförteckning

1. Inledning	3
Bakgrund	4
2. Syfte och frågeställningar	7
Frågor avseende industrins användning av biobanker	7
Frågor avseende förvaltningen av biobanker	8
3. Delstudiens uppläggning	9
4. Biobankers användning för forskningsändamål – en översikt	10
Industrins roll	12
Svenska biobankers användbarhet	14
5. Biobanksaktörerna och deras relationer – en översikt	16
Svenska biobanker	18
Svenska forskare	20
Svensk industri	21
Finansiärer av biobanksrelaterad forskning i Sverige	25
Reglerande myndigheter i Sverige	26
6. Presentation av några biobanker och deras industrikontakter	26
Patologarkiven	27
Medicinska Biobanken i Umeå	29
ULSAM-studien	31
Det svenska tvillingregistret	32
7. Svenska företags användning av biobanker	34
Utnyttjande av externa biobanker	35
Typ av biobank som används	38
Svenska vs. utländska biobanker	39
Möjligheter att köpa provmaterial	40
9. Hantering av de etiska aspekterna	40
Användningen av patologprover	40
Användningen av forskningsbaserade biobanker	41
Återföring av forskningsresultat till patienterna	44
Industrins och forskarnas synpunkter på regelverket	45
Biobanker och kliniska läkemedelsprövningar	47
10. Kommersialisering av svenska biobanker: presentation av ett privat initiativ	49
Kommentar	52
11. Avslutande diskussion	53
Den industriella biobanksanvändningen och etiken	55
Olika kommersialiseringsformer: några alternativ	56
Bilaga 1: Intervjuguide – företag	61
Bilaga 2: Intervjuguide – forskare	62
Bilaga 3: Personliga intervjuer	63
Bilaga 4: Användningen av biobanker i några sverigebaserade företag	64

1. Inledning

Den 12 februari 2001 spreds budskapet vid fem presskonferenser runt om i världen att kartläggningen av den mänskliga arvsmassan (genomet) var så gott som avslutad. Samma vecka publicerades i två ledande tidskrifter, brittiska Nature och amerikanska Science, två olika ”kartor” (DNA-sekvenser) över de cirka tre miljarder baspar som det humana genomet består av. Den första hade tagits fram av det internationella och statligt finansierade Human Genome Project (HGP), som hade dragits igång i slutet av 1980-talet. Den andra var resultatet av ett konkurrerande och privatfinansierat projekt som sedan 1998 drivits i USA av Celera Genomics under ledning av den från HGP avhoppade forskaren Craig Venter. Medan resultaten från HGP finns tillgängliga gratis, t ex via Internet, är mycket av Celeras kunnande reserverat för de kunder (t ex läkemedelsbolag) som är beredda att betala.

Presskonferenserna är naturligtvis att betrakta som pseudohändelser, eftersom resultat från DNA-sekvenseringen successivt publicerats och det fortfarande finns vissa luckor i materialet. Icke desto mindre markerar de en viktig milstolpe i mänsklighetens historia. Kunskapen om det humana genomets DNA-sekvens utgör grunden för ett fortsatt intensivt forskningsarbete som syftar till att kartlägga funktionen hos de uppskattningsvis cirka 30.000 gener som genomet består av och de hundratusentals proteiner som dessa gener kodar för. Denna forskning leder i sin tur till fördjupade kunskaper om sjukdomsmekanismer, på en molekylär nivå, och skapar därmed förutsättningar för utveckling av nya metoder och produkter för medicinsk diagnostik och behandling.

Biobanker, det vill säga samlingar av humant biologiskt material som tagits i kliniska sammanhang (t ex för diagnostik) eller i forskningssyfte, kommer att utgöra en allt viktigare resurs i den ”post-genomiska forskningen”, som den nya eran ibland benämns. I sökandet efter samband mellan de genetiska faktorerna och sjukdomar kommer man i många projekt att vilja använda sig av biobanker. Användningen av biobanker för forskningsändamål är av flera skäl kontroversiell. Det finns en rad etiska och juridiska problem förknippade med detta. Det handlar till exempel om vem som äger de enskilda proverna eller själva samlingarna, hur donatorerna ska informeras och tillfrågas samt hur provgivarnas (och deras släktingars) integritet ska skyddas. Det kan också konstateras att lagstiftningen i många länder, inklusive Sverige, inte reglerar biobankernas användning på ett tillfredsställande sätt.

Det var mot bakgrund av ovan nämnda problembild som Uppsala universitet tog initiativ till ett tvärvetenskapligt forskningsprojekt kring biobanker. Projektet ”Användning av humana biobanker: etiska, sociala, ekonomiska och juridiska aspekter” startade under hösten 1999 och leds från Uppsala universitet, där det ingår i det fakultetsöverskridande forskningsprogrammet i biomedicinsk etik.¹ Det övergripande syftet med projektet är att *skapa förutsättningar för att svenska biobanker ska kunna utnytt-*

¹ Projektet finansieras av VINNOVA (tidigare NUTEK), Socialstyrelsen, Landstingsförbundet och Strategiska forskningsstiftelsen (inom ramen för ELSA-programmet). I projektgruppen ingår forskare från Uppsala universitet, Stockholms universitet, Roskilde universitet, Kungliga Tekniska Högskolan och Chalmers tekniska högskola.

jas effektivt och på ett etiskt godtagbart sätt. Inom ramen för detta syfte har följande fem delmål formulerats:

1. Att ge en genomlysning av etiska problem som är förknippade med utnyttjandet av biobanker samt föreslå modeller för informerat samtycke avpassade för olika kliniska ändamål och forskningsändamål. System tas fram för att skydda provgivares och anhörigas integritet.
2. Att utifrån ett övergripande näringspolitiskt perspektiv analysera hur olika ekonomiska intressen bäst kan tas till vara med hänsyn både till offentlig och privat verksamhet.
3. Att ge en genomlysning av ägande- och förfoganderättsproblematiken samt föreslå lagstiftning och riktlinjer som tar till vara olika aktörers intressen.
4. Att ge en genomlysning av relevant offentligrättslig lagstiftning samt föreslå lagstiftning som underlättar ett effektivt och etiskt godtagbart utnyttjande av biobanker.
5. Att genom en öppen dialog göra forskningsresultaten tillgängliga både för direkta avnämare och i den allmänna moraldebatten.

Denna rapport avser delmål 2 ovan, och behandlar sålunda ekonomiska och näringspolitiska aspekter på biobanker. I rapporten redovisas resultatet av den första fasens arbete. Den övergripande frågan, som delstudien tagit sin utgångspunkt i, är hur olika ekonomiska intressen ska kunna tas tillvara på bästa sätt utan att detta kommer i konflikt med andra vitala intressen hos enskilda individer och samhället i stort. De ”aktörer” som har ekonomiska intressen är främst företag inom läkemedels-, diagnostik- och bioteknikbranscherna samt de sjukvårds- och forskningsinstitutioner som förvaltar biobanker. Givet det svenska så kallade lärarundantaget, som innebär att universitetsanställda forskare äger rätten till sina uppfinningar, kan det också finnas enskilda forskare som har ekonomiska intressen kopplade till biobankerna.

Bakgrund

Den biomedicinska industrin – som är inriktad mot hälso- och sjukvårdens behov av bland annat läkemedel, diagnostika och medicintekniska produkter – är till sin natur forskningsbaserad. Företagen bygger i stor utsträckning sin produktutveckling på kunskaper från forskningen. Det kan vara egen forskning eller forskning som utförs externt, t ex vid universitet eller av andra företag. Den biomedicinska industrin har alltid varit starkt beroende av den akademiska forskningen, såväl den prekliniska som den kliniska. Det är av tradition här som den grundläggande kunskapsutvecklingen ägt rum. Det kommersiella utnyttjandet av akademiska forskningsresultat sker på olika sätt. Nya kunskaper kan exempelvis göras tillgängliga för industrin genom vetenskapliga publikationer, köp av patenträttigheter och licenser, uppdragsforskning, rekrytering av forskarutbildad personal samt genom direkt samarbete mellan företag och forskare.

Inte minst läkemedelsindustrin har lång tradition av att samarbeta med universiteten och att kommersialisera vetenskapliga upptäckter och uppfinningar. I Sverige har de två stora tillverkarna, dvs AstraZeneca och Pharmacia Corporation (och deras föregångare), haft ett långvarigt och fruktbart samarbete med svenska universitetsforskare. Detta har resulterat i ett stort antal produktinnovationer som blivit kommersiella succéer på världsmarknaden. Det har funnits såväl formella, avtalsbundna samarbeten som mer informella samarbeten och utbyten. På senare år har mer renodlade forskningsbolag, ofta kallade "bioteknikföretag", fått en viktig roll i läkemedels- och diagnostikutvecklingen. Många av dessa företag fungerar som en länk mellan den akademiska grundforskningen vid universiteten och de stora, etablerade läkemedelsföretagen. Bioteknikföretagen vidareutvecklar kunskaper och forskningsbaserade produktidéer och säljer sedan resultaten, ofta i form av licenser, till de stora företagen. Det är de senare som har de resurser som krävs för att slutföra produktutvecklingen, inklusive de stora kliniska prövningarna, och föra ut den färdiga produkten på marknaden. I Sverige har under de senaste 10-15 åren vuxit fram en snabbt växande och internationellt framgångsrik bioteknikindustri. Flertalet av de nya företagen är avknoppningar antingen från universiteten eller storföretagen. De har ofta ett nära samarbete med akademiska forskare i såväl Sverige som utomlands och säljer sina tjänster till den internationella läkemedelsindustrin. I den svenska bioteknikindustrin ingår också, förutom forskningsbolagen, ett antal framgångsrika tillverkare av olika slags biotekniska forskningshjälpmiddel. Flera av dessa är världsledande inom sina respektive produktområden.

Humant biologiskt material har sedan länge använts i den medicinska forskningen. Det har skett på många olika sätt och med olika syften, inklusive utveckling av kommersiella produkter (t ex biokemiska markörer för användning inom den kliniska diagnostiken). De senaste årens stora framsteg inom molekylärbiologin och andra moderna "biotekniska" forskningsdiscipliner har lett till ett ökande behov och intresse av att använda cell- och vävnadsprover från människor i forskningen. Inte minst betydelsefull i detta sammanhang är kartläggningen och sekvenseringen av det humana genomet, som nu håller på att slutföras, och annan relaterad genforskning. Den kunskap om genomets DNA-sekvenser som nu finns tillgänglig, t ex via Internet, bildar utgångspunkt för fortsatt forskning som inriktas på att identifiera gener (endast ett fåtal är kända idag) och deras funktion. Genom att studera samband mellan DNA-sekvenser i olika gener (och deras variation mellan olika individer), de molekylära och cellulära mekanismerna i kroppen och klinisk information om individer kan man exempelvis erhålla nya kunskaper om olika sjukdomars orsaker och förlopp. Denna kunskap kan i sin tur utgöra en viktig komponent i utvecklingen av nya metoder och produkter för diagnostik och terapi. De proteiner som identifierade "sjukdomsgener" kodar för kan t ex utgöra måltavlor för läkemedelsutveckling.

Genetiska analyser utförda på mänskligt cell- och vävnadsmaterial som finns samlat i olika biobankar kommer alltså att vara ett viktigt inslag i mycket av den forskning som följer i spåren på det humana genomprojektet. Det gäller kanske i första hand den forskning som syftar till att kartlägga de ovannämnda sambanden, men även i det mer tillämpade produktutvecklingsarbetet kan biobankerna komma att användas. Mot

denna bakgrund är det inte förvånande att såväl universitetsforskare som företag visat ett ökande intresse för biobanker. Det handlar dels om utnyttjande av befintliga biobanker som upprättats inom sjukvården eller för forskningsändamål, dels om att skapa nya biobanker inom ramen för specifika forskningsprojekt. Detta intresse av att använda eller bygga upp biobanker står delvis i konflikt med vissa andra vitala intressen, framför allt de enskilda medborgarnas intresse av att värna sin personliga integritet och få garantier att inga obehöriga ska kunna komma åt och missbruka känslig information (t ex om förekomsten av vissa sjukdomsanlag). Andra intressen som eventuellt kan komma i konflikt med det kommersiella utnyttjandet är forskarnas och sjukvårdens behov av att använda biobankerna i sin egen verksamhet.

Det industriella utnyttjandet av biobanker kan ske på i princip två olika sätt. Det ena är att företagen själva – via kontakter med sjukvården, andra företag eller direkt med enskilda individer – införskaffar prover och bygger upp egna biobanker som de sedan utnyttjar i sin forskning och utveckling (FoU). Den andra vägen är att samarbeta med universitetsforskare eller bioteknikföretag som har eget material (eller tillgång till sådant via tredje part). I det senare fallet kan företaget tillgodogöra sig den information som kan extraheras ur det biologiska materialet utan att själv förfoga över detta.

Det är av flera skäl viktigt att industrin på ett effektivt sätt kan använda sig av den kunskap som kan utvinnas genom forskning med hjälp av biobanker. För det första spelar industrin självklart en viktig roll i den innovationsprocess varigenom forskningens resultat vidareförädlas till praktiskt användbara produkter (varor eller tjänster) som kan göras tillgängliga för den breda massan av användare/kunder inom sjukvården. Det finns ingen annan typ av aktör som har de resurser och kompetenser som krävs för att utföra denna uppgift. De senare och kommande årens vetenskapliga framsteg inom biotekniken öppnar upp helt nya möjligheter att diagnosticera och behandla sjukdomar. En förutsättning för att dessa framsteg ska komma mänskligheten till godo är sålunda att industrin ges möjligheter att kommersialisera kunskaperna på ett effektivt sätt. Det inkluderar den information som finns lagrad i biobankernas prover. Om industrins medverkan försvåras i onödan, t ex på grund av ett alltför restriktivt regelverk, finns det stor risk för att upptäckterna, och de därtill kopplade möjligheterna att förbättra sjukvården, inte tas till vara på ett optimalt sätt.

Ur ett nationellt perspektiv finns det också ett näringspolitiskt argument varför det är viktigt att i Sverige verksamma (svensk- eller utlandsägda) företag ges goda möjligheter att använda sig av biobanker, direkt eller indirekt via samarbete med universitetsforskare. Som ska beskrivas längre fram tycks det som om Sverige erbjuder i internationell jämförelse relativt gynnsamma förutsättningar att bedriva denna typ av forskning och utveckling. Om industrin ges möjlighet att på ett rimligt sätt utnyttja biobanker, och de därtill relaterade forskningsresurserna inom sjukvården och akademien, kan detta bidra till att stärka företagens utvecklingsförmåga och resultera i nya innovativa produkter. Om dessa också blir kommersiella succéer kan detta komma att få positiva effekter på sysselsättningen och den ekonomiska tillväxten i såväl de aktuella företagen som i landet som helhet (förutom att de nya produkterna eventuellt kommer svensk sjukvård till godo tidigare än annars).

2. Syfte och frågeställningar

Projektet har som övergripande mål att skapa förutsättningar för ett effektivt och etiskt godtagbart utnyttjande av svenska biobanker. Delstudiens syfte har inom ramen för denna målsättning formulerats på följande sätt: *Att utifrån ett övergripande näringspolitiskt perspektiv analysera hur olika ekonomiska intressen bäst kan tas till vara med hänsyn både till offentlig och privat verksamhet.*

För att i slutfasen av projektet kunna utarbeta ett förslag till regelverk och riktlinjer som på ett adekvat sätt tar hänsyn till olika intressen och avvägningen mellan dessa finns det, som antytts tidigare, ett antal frågeställningar av ekonomisk och näringspolitisk art som behöver belysas. Det finns minst två typer av "aktörer" som har direkta ekonomiska intressen i biobankerna. Som framgått tidigare finns det *industriföretag* som av kommersiella skäl är intresserade av att få tillgång till det biologiska materialet eller den information som går att få fram genom att analysera proverna, t ex med hjälp av genteknik. Biobankerna har också ett värde för *de institutioner, framför allt inom sjukvården och universiteten, som förvaltar biobanker*. Dels finns det ett värde kopplat till det ursprungliga syftet för tagandet, insamlandet och bevarandet av det biologiska materialet. Om syftet är diagnostik inom vården är detta värde av medicinsk karaktär. Om syftet är egen forskning, vilket är fallet för universitetsinstitutioner, finns det ett vetenskapligt värde. I båda fallen kan det också finnas ett ekonomiskt värde, nämligen om utomstående (akademiska forskare eller företag) är intresserade av att använda materialet och är beredda att betala för detta, eller för den information som kan utvinna ur materialet. En annan ekonomisk aspekt på biobankerna är att det kostar pengar både att skapa dem och att driva dem.

Det finns som nämndes inledningsvis en tredje kategori som också kan tänkas ha ekonomiska intressen kopplade till biobanker. Det är de universitetsforskare som gör patenterbara uppfinningar baserade på biobanker. De kan vara intresserade av att kommersialisera dessa forskningsresultat i egen regi, t ex genom att starta bolag. I den här studien har vi så här långt valt att koncentrera oss på de två förstnämnda aktörskategorierna.

Frågor avseende industrins användning av biobanker

Som ett första steg finns det behov av att kartlägga i vilken utsträckning och på vilket sätt som biobanker utnyttjas, eller har utnyttjats, av svenska företag². Viktiga frågor är till exempel:

- Vilka företag i Sverige använder biobanker?
- För vilka ändamål?

² Med svenska företag avses i fortsättning företag som bedriver industriell verksamhet (FoU och/eller tillverkning) i Sverige. De kan alltså vara helt eller delvis utlandsägda. I själva verket ingår en stor och växande del av den sverigebaserade biomedicinska industrin i utländska eller internationella koncerner (se t ex "Den biomedicinska industrin i Sverige", B 1998:8, NUTEK, 1998).

- Har företagen egna biobanker?
- Vilka externa biobanker används?
- Hur går användningen till?
- Hur har de etiska aspekterna hanterats?
- Vad har användningen resulterat i?

Det är också av intresse att kartlägga vad företagen har för framtidsplaner och visioner när det gäller biobanker och därtill relaterad forskning.

Likaså hur företagen ser på den industriella användningen av biobanker. Vad finns det t ex för problem och möjligheter? Vad finns det för synpunkter och önskemål när det gäller regleringen och lagstiftningen kring biobanker? Hur fungerar samarbetet med universiteten och sjukvården?

En annan viktig frågeställning har att göra med effekterna av att industrin kan utnyttja svenska biobanker. Hur påverkas de enskilda företagens utveckling och verksamhet? Hur påverkas utvecklingen av den biomedicinska industrin i Sverige? Vad kan olika tänkbara restriktioner få för konsekvenser?

Effekterna på den svenska sjukvården och medicinska forskningen är också av intresse. På vilket sätt kan sjukvården och universiteten dra nytta av att svenska eller utländska företag använder sig av biobanker?

Frågor avseende förvaltningen av biobanker

Det finns i Sverige, liksom i andra industrialiserade länder, ett stort antal biobanker såväl inom sjukvården som på universiteten. Hur många som finns är det idag ingen som vet. Enligt Socialstyrelsens förslag till ”biobankslag” kommer emellertid alla biobanker att registreras i framtiden. Någon kartläggning av svenska biobanker görs inte i den här studien. Däremot har belyses problematiken kring den ”kommersiella användningen” av biobanker även från forskarnas och sjukvårdens perspektiv. Det är t ex intressant att få belyst på vilket sätt biobanker används för forskning, och inte minst då för sådan forskning som kan generera kommersialiserbara resultat. Vilket intresse har industrin visat för biobanker och den därtill relaterade forskningen? Hur sker, i förekommande fall, samarbetet med företag? Det gäller särskilt hanteringen av de etiska aspekterna.

Mot bakgrund av det ökande intresset för biobanker aktualiseras den mer övergripande frågan om hur biobanksverksamheten ska organiseras, ledas och finansieras. Denna fråga är relevant för landstingen, som genom sitt huvudmannaskap för sjukvården har ansvar för de biobanker som upprättas för diagnostiska och terapeutiska ändamål. Men frågan har också relevans för universiteten. Samtidigt som kostnaderna för att bygga upp och driva en biobank kan vara höga representerar dessa, både för sjukvården och universiteten, ett (potentiellt) värde som går utöver det som hänför sig till det ursprungliga syftet med insamlandet. Givet de etiska och legala begränsningarna, i

vilken utsträckning och under vilka villkor ska provmaterial upplåtas för extern användning, t ex i kommersiellt syfte? Hur ska driften organiseras och styras för att underlätta ett eventuellt externt utnyttjande utan att detta kommer i konflikt med andra viktiga intressen? Det kan gälla skyddande av individernas integritet och användning av materialet för alternativa ändamål (vård, kvalitetskontroll, egen forskning...).

3. Delstudiens uppläggning

Under den första fasen, som nu avslutats, har arbetet koncentrerats på att göra en översiktlig kartläggning av biobankers ”industriella användning”. Personliga intervjuer har i en första omgång genomförts med de två stora läkemedelsföretagen, dvs AstraZeneca (närmare bestämt forskningsenheten i Mölndal) och Pharmacia & Upjohn (idag Pharmacia Corporation), samt med ett antal andra biomedicinska företag som använder eller intresserar sig för biobanker. Dessa är Amersham Pharmacia Biotech, Arexis, Euron Medical (idag Gemini Genomics), Pharmacia & Upjohn Diagnostics (idag Pharmacia Diagnostics), Sangtec Medical och UmanGenomics. Dessutom har telefonintervjuer genomförts med två företag som på uppdragsbasis arbetar med kliniska läkemedelsprövningar, Clinical Data Care och Quintiles, samt med några av de övriga större bioteknikföretagen.

På biobankssidan har verksamhetscheferna för två avdelningar för patologi på universitetssjukhus (i Uppsala respektive Göteborg) intervjuats. Intervjuer har också gjorts på några forskningsenheter där man dels byggt upp egna biobanker, dels haft samarbete med industrin. Det är den så kallade Medicinska Biobanken i Umeå, Tvillingregistret vid Karolinska Institutet och geriatriska enheten vid Uppsala universitet.

Slutligen har intervjuer gjorts med några andra personer som har expertkunskap inom för studien relevanta områden (t ex kliniska prövningar).

De frågeguider som användes i intervjuerna med industrins företrädare och universitetsforskare redovisas i bilagorna 1 respektive 2. I bilaga 3 listas namnen på de individer som intervjuats personligen. De flesta intervjuer genomfördes under andra halvåret 1999 och första halvåret 2000. Kontakter med intervjupersonerna har dock förekommit även senare, bland annat i syfte att följa upp utvecklingen inom respektive företag eller institution.

Det bör tilläggas att en hel del värdefull information erhållits genom andra typer av kontakter som förekommit under arbetets gång. Projektet har exempelvis anordnat flera ”hearings” med representanter för industrin, akademien och myndigheterna. Författaren har också deltagit i flera seminarier och konferenser där biobanker diskuterats.

De ”fallbeskrivningar” av företag och biobanker som finns i avsnitt 6 och bilaga 4 har i preliminär version skickats till berörda intervjupersoner. Dessa har därigenom fått möjlighet att rätta till eventuella felaktigheter/missförstånd och bevaka att inga konfidentiella uppgifter inkluderas.

I projektplanen ingår att i det fortsatta arbetet genomföra fördjupade studier som fokuseras på enskilda företag och/eller biobanker. Ett intressant fall är den utveckling som pågår i Umeå. Där har man nyligen bildat företaget UmanGenomics för att kommersialisera den Medicinska Biobanken. Andra intressanta fall är isländska deCODE Genetics och de två brittiska företagen Oxagen och Gemini Genomics.

Kapitlet har disponerats på följande sätt. Först görs en översikt av biobankers användning för forskningsändamål, inklusive industriella tillämpningar. Därefter beskrivs vilka ”aktörer” som på olika sätt är involverade i biobankerna. Sedan presenteras verksamheterna kring de specifika biobanker som ingår i studien. I påföljande avsnitt beskrivs den industriella användningen av biobanker utifrån ett företagperspektiv. Hur de etiska frågorna hanteras tas upp i ett separat avsnitt. Därefter presenteras ett förslag till struktur för kommersialisering av svenska vävnadsbanker som förts fram av en grupp svenska konsulter. Den avslutande diskussionen fokuseras framför allt på olika former av samarbete mellan de produktutvecklande företagen och de sjukvårds- och forskningsinstitutioner som förvaltar publika biobanker.

4. Biobankers användning för forskningsändamål – en översikt³

Humanbiologiskt material har traditionellt använts för att hitta samband mellan cell- och vävnadsmaterialets utseende eller struktur och diagnosen av specifika sjukdomar. Ursprungligen begränsades undersökningarna till vad man kunde observera med hjälp av det nakna ögat eller ljusmikroskop (jfr studier av patologprover för klassificering av tumörtyper). I takt med de vetenskapliga framstegen har metoderna utvecklats och förfinats. Undersökningarna av proverna har kunnat ske i allt mindre skala samtidigt som alltmer detaljerad information kunnat utvinnas. Idag kan man exempelvis med hjälp av molekylärbiologiska tekniker analysera individens hela genuppsättning med utgångspunkt från några få celler som tagits någonstans i kroppen.

De snabbt ökande kunskaperna om de grundläggande biologiska mekanismerna som styr genernas, cellernas och de olika organens funktion i kombination med de nya molekylärbiologiska, cellbiologiska och biokemiska metoderna gör att forskning som använder humanbiologiskt material blir allt viktigare. Det finns en rad angelägna biologiska och medicinska forskningsfrågor som förutsätter tillgång till sådant material. För det första används humant material i kartläggningen (dvs sekvenseringen) av det mänskliga genomet⁴ och i annan grundläggande genomforskning (som t ex identifiering av enskilda gener och kartläggning av genetisk variation mellan individer).

³ Detta avsnitt bygger på en lång rad informationskällor, såväl skriftliga som muntliga (bl a de genomförda intervjuerna). Det är de kunskaper och insikter som författaren därigenom tillägnat sig som ligger till grund för den text som följer.

⁴ Inom HGP har kartläggningen av genomet gjorts med hjälp av prover från ett antal anonyma, friska människor, som gemensamt fått bilda en slags ”genetisk genomsnittsmänniska” (Nystrand, A. och Kaj, G., *Genvägar till hälsa?*, Aktuell medicinsk forskning, Medicinska forskningsrådet, 2000, s. 14).

I kölvattnet på det humana genomprojektet investeras nu allt större resurser i tillämpad genomik. Hit hör det som ofta kallas *funktionsgenomik* ("functional genomics") och som inriktas på att studera funktionen hos de minst 30.000 gener som det mänskliga genomet antas bestå av (t ex vilka proteiner som generna uttrycker samt hur proteinerna samverkar med varandra, med gener och med omgivningen).⁵ Proteinerna står alltså i centrum för den fortsatta forskningen (det är de som exempelvis bygger upp cellen och styr de biokemiska processerna i kroppen). Därför har man också myntat begreppet *proteomik* ("proteomics"). Man räknar med att det ska ta ungefär ett år (från hösten 2000) innan man identifierat alla gener och bestämt vilka proteiner de kodar för. Att sedan kartlägga hur och när proteinerna produceras, hur de ser ut och, framför allt, vad de har för uppgift tror forskarna kommer att ta mycket lång tid, kanske hela detta sekel. Man talar ibland om 2000-talet som "proteinernas århundrade".

Mycket av forskningen inom funktionsgenomiken/proteomiken utförs på olika icke-mänskliga modellorganismer (typ bakterier, jäst, masken *C.-elegans*, bananflugan och mus), men även humanbiologiskt material kommer att användas i många projekt.

Den funktionella genom- och proteomanalysen är ett viktigt steg för att förstå vad den enormt omfattande genetiska informationen betyder och hur den kan användas för att förbättra sjukvården. Ett annat viktigt och närliggande forskningsområde är *molekylär genetik*, som bland annat handlar om att identifiera samband mellan gensekvenser ("genotyp") och sjukdomssymtom ("fenotyp"). Historiskt fokuserades forskningen främst på studier av sällsynta ärftliga sjukdomar av monogenetisk karaktär (som t ex cystisk fibros och Huntingtons sjukdom). Senare har ökad forskning också bedrivits kring olika varianter av mer vanliga sjukdomar som har starka ärftliga inslag – som t ex familjär bröstcancer, familjär astma och familjär diabetes – samt andra vanliga sjukdomar där det finns endast svaga samband mellan arv och sjukdom. Till den senare kategorin hör många av folksjukdomarna (cancer, hjärt- och kärlsjukdomar, demenssjukdomar...). Dessa sjukdomar är komplexa i den bemärkelsen att många gener är involverade och att miljöfaktorerna spelar en viktig roll. Här handlar forskningen om att hitta naturligt förekommande variationer i gensekvensen (så kallade single nucleotide polymorphisms, SNPs) som är associerade med ökad risk för att få en viss sjukdom (uppskattningsvis ett av tusen baspar varierar mellan olika individer). Man talar ofta om att söka efter "riskgener" ("susceptibility genes").

Den här typen av studier kan som lätt inses inte bedrivas utan tillgång till biobanker. Forskningen om de ärftliga sjukdomarna bygger på material från drabbade familjer (dvs det kan röra sig om ett relativt begränsat antal individer). När det gäller de komplexa sjukdomarna fordras provmaterial från stora populationer av patienter (eftersom det kan vara så att endast en mindre delmängd av patienterna uppvisar en stark genetisk komponent eller alternativt att den genetiska faktorn påverkar många individer

⁵ Ännu vet man inte hur många gener det mänskliga genomet består av. Det finns gissningar som slår mellan 18.000 och 160.000 (se Landegren, U., 2001, "Gendiagnostik i klinisk rutin och i biobanker", arbetsrapport, Uppsala universitet). Enligt uttalande av professor Ulf Pettersson vid Läkaresällskapets Riksstämma i Göteborg den 30 november 2000 pekar den bästa skattningen på att genomet består av cirka 35.000 gener. Detta är väsentligt mindre än vad man trodde för bara något år sedan. Antalet proteiner som dessa gener kodar för antas uppgå till flera hundratusen.

men inte är särskilt markerad). Det krävs också tillgång till detaljerad klinisk information från patientjournalerna för att de genetiska riskfaktorerna, genom den statistiska analysen, ska kunna identifieras på ett tillförlitligt sätt. Det är en fördel om de populationer som studeras är homogena.⁶

Ett närliggande forskningsområde är den så kallade *farmakogenomiken*. Den kliniska effekten av läkemedel och risken för biverkningar skiljer sig åt mellan olika individer. Det beror på förekomsten av genetiska variationer (SNPs) som påverkar antingen kroppens förmåga att bryta ner den aktiva substansen eller de målstrukturer som substansen ska binda till. För att identifiera dessa samband studeras DNA-sekvenser hos människor som uppvisar varierande respons på läkemedel. Den kartläggning av allmänt förekommande SNPs som nu pågår inom genomforskningen ger således en viktig input till den farmakogenomiska forskningen.⁷

*Den molekylära eller genetiska epidemiologin*⁸ är ett nytt och expanderande forskningsområde där biobanker kommer att få stor betydelse. De ökade kunskaperna om olika sjukdoms- och riskgener skapar nya möjligheter att gå ett steg längre och studera hur de genetiska riskfaktorerna samverkar med omgivningsfaktorer i uppkomsten av vanliga sjukdomar. Retrospektiva studier bygger på utnyttjande av stora populationsbaserade samlingar av humanbiologiska prover och tillgång till detaljerad klinisk information om patienterna. En alternativ forskningsstrategi är longitudinella studier med prospektiva inslag (dvs att förutsägelser baserade på genetiska data testas vid ett senare tillfälle).

Forskarnas intresse för biobanker har mer och mer kommit att fokuseras på möjligheterna att göra genetiska analyser, som sedan kan kopplas till annan information. I takt med funktionsgenomikens framsteg kan man dock förvänta sig att intresset kommer att förskjutas mot proteinanalys. Man vill t ex kunna mäta samtliga proteiner som förekommer vid ett visst sjukdomstillstånd och bestämma vilka proteiner som varierar beroende på sjukdomen. För att genomföra denna typ av studier behövs inte bara nya metoder för proteinanalys utan även tillgång till biobanker, med vidhängande klinisk information om provgivarna.

Industrins roll

Den biobanksrelaterade forskning som beskrivits ovan har traditionellt utförts på universitet och offentliga forskningsinstitut. På grund av den stora potentialen att utnyttja

⁶ Det är bland annat därför som Island, och andra mer eller mindre isolerade samhällen, erbjuder fördelar när det gäller att kartlägga de molekylärgenetiska orsakerna bakom folksjukdomar.

⁷ En omfattande kartläggning har sedan något år tillbaka dragits igång av det så kallade The SNP Consortium, vars arbete finansieras av Wellcome Trust och tio stora läkemedelsföretag, bl a AstraZeneca. Målet är att inom två år ha identifierat minst 300.000 SNPs och kartlagt 150.000. Resultatet ska göras tillgängligt även för andra än konsortiemedlemmarna, via publika databaser och Internet, och bidra till att den tillämpade genomforskningen accelereras.

⁸ Epidemiologi är läran om hur ofta och varför sjukdomar förekommer hos olika grupper av befolkningen (se t ex sajten <http://www.bmj.com/epidem>, 2001-01-15).

molekylärbiologin för att förbättra den medicinska diagnostiken och terapin har emellertid en ökande andel av genforskningen kommit att lokaliseras till industrin. Det finns privata företag, varav Celera Genomics är det mest kända, som arbetar med kartläggning av det mänskliga genomets DNA-sekvenser. Men framför allt handlar det om tillämpad genomik, som syftar till att bana vägen för utveckling av kommersiella produkter. De som ägnar sig åt detta är dels flera av de stora internationella läkemedelsbolagen, som införlivat molekylärbiologin i sin egen explorativa forskning. Det finns också ett flertal genomikriktade bioteknikföretag, som exempelvis specialiserat sig på att söka efter sjukdoms/risk-gener eller på farmakogenomik. Flera av dessa läkemedels- och genomikföretag använder sig av biobanker, antingen egna eller sådana som de får tillgång till via externa samarbeten.

Det finns med andra ord företag som använder sig av humanbiologiskt material i sin egen forskning, och då främst i den tidiga upptäcktsfasen. Men det finns många andra företag som är indirekt beroende av att biobankerna kan användas för forskning. I princip berörs alla de företag som utvecklar nya diagnostiska och terapeutiska produkter med utgångspunkt i de kunskaper som genereras i den akademiska och/eller industriella gen- och proteinforskningen.

DNA-baserade tester kan t ex utvecklas för att diagnosticera och följa upp specifika sjukdomar eller för att mäta genetiskt betingade risker att drabbas av en viss sjukdom. Genom att diagnosticera med hjälp av gentestning istället för att vänta tills symtomen uppträder kan behandlingen sättas in på ett tidigare stadium. På det farmakogenomiska området har det öppnats upp möjligheter att utveckla DNA-tester som hjälper läkarna att välja vilket läkemedel och vilken dos som skall användas i enskilda fall. På så sätt kan behandlingen i ökad utsträckning "individualiseras" (i praktiken handlar det mer om att särskilja subgrupper av patienter som ska behandlas på ett visst sätt). Gentestning är det som ligger närmast i tiden när det gäller att utnyttja resultaten från genomkartläggningen. Redan idag finns ett flertal tester som används i sjukvården (t ex för diagnos av infektionssjukdomar).

Som antydde ovan är det mycket som tyder på att proteintestning kommer att få ökad klinisk användning, framför allt för att upptäcka sjukdomar samt följa förlopp och behandlingsresultat (men däremot kanske mindre för prediktion). För att möjliggöra detta behövs förbättrad teknik för proteomanalys, vilket industrin redan är i färd med att ta fram.

På behandlingssidan är genterapin en naturlig utvecklingslinje. Här handlar det om att använda själva genmaterialet som terapeutisk agent, främst för att bota monogenetiska sjukdomar. Forskningen är emellertid kontroversiell och har råkat ut för flera uppmärksammade bakslag. De första kommersiella produkterna förväntas inte komma ut på marknaden förrän tidigast om 3-4 år.

De stora läkemedelsföretagen har som regel inte visat något intresse för genterapin.⁹ De har istället satsat på att använda olika gentekniska metoder för utveckling, och ibland framställning, av nya läkemedel av klassisk typ. Under 1990-talet är det fler och fler bolag som insett genomikens ökande betydelse. De snabbt växande kunskaperna om DNA-sekvenserna och deras variation samt de molekylära sjukdomsmekanismerna skapar möjligheter att utveckla nya läkemedel. De receptorer, enzymer och andra proteiner som är involverade i sjukdomarna kan t ex väljas som måltavlor ("drug targets") för utveckling av traditionella läkemedelssubstanser. Dessa består av små organisk-kemiskt tillverkade molekyler som interagerar med dessa målproteiner. I andra fall kan det vara möjligt att använda själva genprodukten (proteinet) som läkemedel (så kallade "biopharmaceuticals"). Hittills har det funnits cirka 500 kända målproteiner som läkemedelsindustrin har kunnat arbeta mot. Tack vare genomkartläggningen räknar man med att ytterligare minst 1.000-3.000 "targets" ska kunna identifieras under de närmaste åren. Även om genomforskningen redan har fått effekter på arbetet med att utveckla nya läkemedel dröjer det kanske upp till tio år innan de första nya läkemedlen finns ute på marknaden. (Det finns analytiker som räknar med att år 2020 kommer 20-30 procent av alla nya läkemedel att vara genomikbaserade.¹⁰¹¹)

Biobanker behöver inte nödvändigtvis användas i själva produktutvecklingen, men de är som framgick ovan en förutsättning för framtagandet av de genomik-baserade forskningsresultat som många av projekten tar sin utgångspunkt i. Men det är inte bara i den explorativa forskningen som vissa av läkemedelsföretagen, och de läkemedelsutvecklande bioteknikföretagen, använder sig av biobanker. Det förekommer också, dock än så länge endast i begränsad utsträckning, att man i samband med kliniska prövningar tar prover för genetisk analys. Det kan t ex handla om att identifiera så kallade genetiska signaturer som är relaterade till ett läkemedels effekt och biverkningar hos olika patientgrupper. Den ökande farmakogenomiska kunskapen gör att biobanker kan förväntas få ökad betydelse även när det gäller kliniska studier.

Svenska biobankers användbarhet

Det finns mycket som tyder på att Sverige kan erbjuda stora fördelar när det gäller sådan forskning som använder sig av biobanker. Argumenten är flera. För det första finns det i Sverige *många värdefulla samlingar av cell- och vävnadsmaterial*. Det gäller såväl sjukvårds- som forskningsbaserade. Sverige har haft ett i internationell

⁹ Skälet är problem med säkerhet, effekt, tillförsel, kostnad och det begränsade antalet patienter. Ett undantag är de så kallade antisense-läkemedlen som verkar på mRNA-nivån, istället för DNA-nivån. (Källa: presentation av professor Claes Wahlestedt vid Läkemedelsakademins seminarium "Genomik och läkemedelsbranschen" i Stockholm den 7 december 2000.)

¹⁰ "The Genomics Generation", *Red Herring*, april 2000, s. 370.

¹¹ En ny trend, som sannolikt kommer att förstärkas som ett resultat av genomikforskningen, är att nya läkemedel kombineras med ett diagnostiskt test som är riktat mot den aktuella måltavlan. Som exempel kan nämnas att Genentech utvecklat ett nytt och dyrbart läkemedel mot bröstcancer. För att undvika onödig användning av medlet har FDA tvingat företaget att också ta fram ett DNA-test som visar om patienten har den receptor som medlet verkar på. (Källa: presentation av professor Claes Wahlestedt vid Läkemedelsakademins seminarium "Genomik och läkemedelsbranschen" i Stockholm den 7 december 2000.)

jämförelse enhetligt, välorganiserat och högkvalitativt sjukvårdssystem. Prover som tagits i olika vårdsammanhang har i stor utsträckning sparats under ordnade former och på ett sådant sätt att de inte förstörts. Det sistnämnda gäller kanske framför allt inom patologi. I många forskningssammanhang finns det exempelvis behov av material som frusits i färskt tillstånd (för att kunna göra så kallad cDNA-sekvensering). I Sverige, liksom i de övriga nordiska länderna, började man med frysning av prover tidigare än i andra länder (idag när man är mer medveten om provernas potentiella värde görs detta överallt).

Sverige har sedan länge legat långt framme inom den medicinska vetenskapen, och då inte minst inom den kliniskt inriktade forskningen. Tack vare sjukvårdssystemets egenskaper har intresset för epidemiologiska studier varit stort. Detta har gett svenska forskare möjligheter och incitament att inom ramen för sina forskningsprojekt bygga upp studiespecifika provsamlingar. Dessa kan nu komma att bli intressanta för andra ändamål än dem för vilka de en gång skapades.

Kanske viktigare än själva provsamlingarna, i fysisk bemärkelse, är *de goda möjligheterna att få tillgång till klinisk information* kopplad till de olika proverna. Som nämndes ovan är sådan information av stor betydelse såväl för den molekylärgenetiska som den molekylärepidemiologiska forskningen. I Sverige, liksom i de övriga nordiska länderna, finns osedvanligt goda, för att inte säga unika, förutsättningar att få fram tillförlitlig och detaljerad klinisk information om provgivarna. Det beror återigen på det enhetliga sjukvårdssystemet med dess välutvecklade journalsystem och nationella sjukdomsregister. Det gör att det svenska patientmaterialet är mycket väl karaktäriserat. Tack vare personnumren är det dessutom lätt att spåra upp patienterna (de levande och de döda) och följa upp sjukdomshistorier och behandlingsresultat (jfr USA där folk som flyttar ofta inte går att få tag på). Därtill kommer att befolkningen varit ganska stationär och dessutom förhållandevis *homogen*. Det senare är en fördel i många genetiska studier.

Det svenska sjukvårdssystemet ger förstås inte bara goda möjligheter att utnyttja befintliga biobanker. Det underlättar också uppbyggnad och drift av nya biobanker. I många av de forskningsprojekt som industrin är intresserad av handlar det om att samla in nya prover (och ny information) för att besvara specifika frågeställningar. Även i detta sammanhang erbjuder Sverige således en konkurrenskraftig miljö.

Att fördelarna med att driva biobanksbaserad forskning i Sverige betyder mer än existensen av de befintliga svenska biobankerna framkom i flera av de intervjuer som gjordes med industriföreträdare. Förutom den goda tillgången på kliniska data framhölls att Sverige dessutom har *hög kompetens inom det epidemiologiska området*. Tack vare ovannämnda förhållanden har svenska läkare av tradition fått god träning i epidemiologi. Det gör att de har osedvanligt god förmåga att förstå för- respektive nackdelar med olika behandlingsmetoder (t ex vad biverkningsrapporterna betyder för ett

visst läkemedel). Denna träning i vetenskapligt tänkande gör det förmånligt att bedriva molekylärepidemiologisk forskning i Sverige.¹²

En ytterligare fördel är att svenska folket, i jämförelse med många andra länder, har stort förtroende för sjukvården, myndigheterna och den medicinska forskningen. Det gör att *svenskar i gemen är välvilligt inställda till att delta i kliniska studier*. I Tyskland tycks det exempelvis vara betydligt svårare att få folk att ställa upp för forskningen. Enligt flera industriföreträdare är det också betydligt svårare att bedriva sådan här forskning i USA. Förutom att det är svårare att följa upp och få klinisk information om patienterna under en längre tid, uppfattas den personliga äganderätten till proverna utgöra en komplikation (i själva verket är frågan mer komplicerad än så; den juridiska bedömningen handlar inte bara om vem som eventuellt ”äger” provet, utan om vilka enskilda och specifika rättigheter och skyldigheter som personer har i olika situationer).¹³

5. Biobanksaktörerna och deras relationer – en översikt

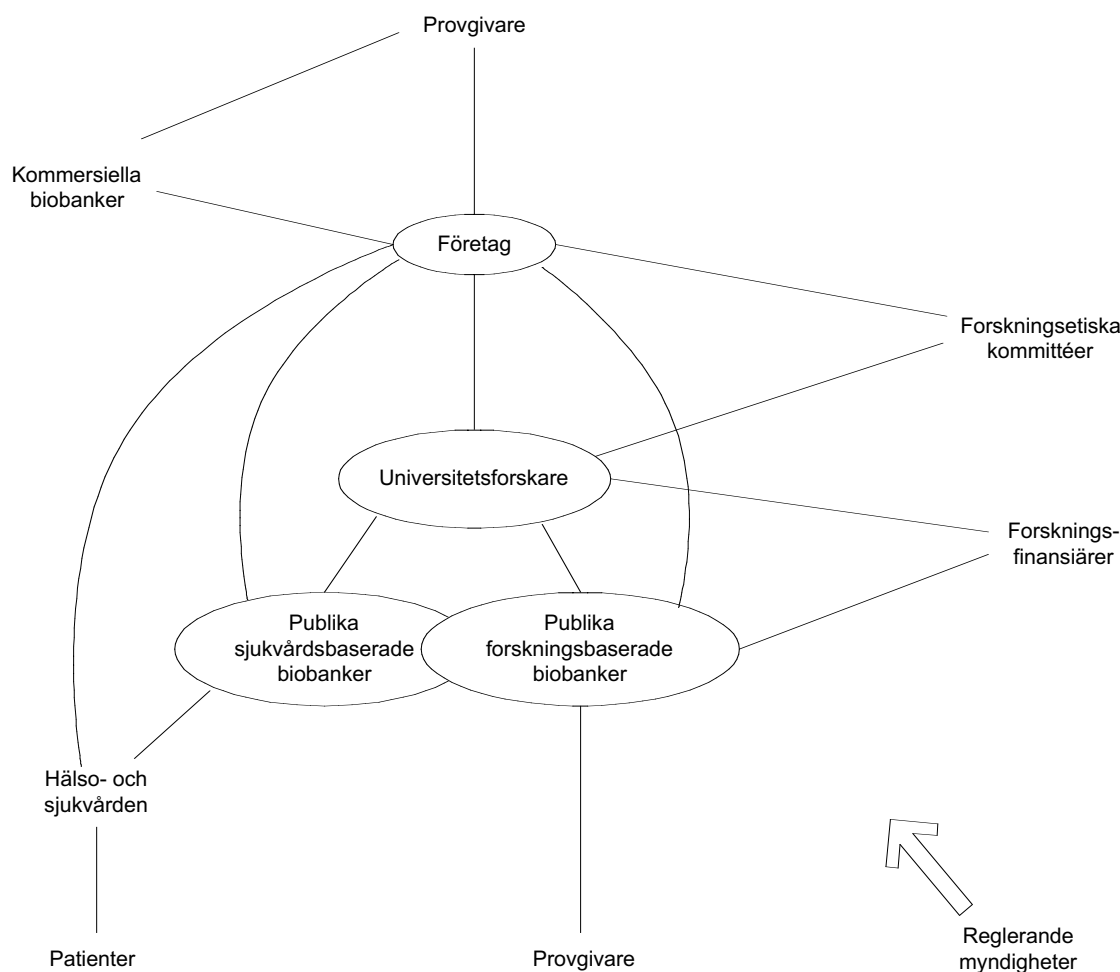
I det här avsnittet görs en översiktlig beskrivning av de ”aktörer” som är involverade i skapandet, driften och användningen av biobanker. Figur 1 illustrerar vilka som för närvarande är de viktigaste kategorierna och hur de är relaterade till varandra. Det bör noteras att den följande redogörelsen avser dagens situation. Hela området präglas av stor dynamik och detta gör att morgondagens bild kan komma att se delvis annorlunda ut.

Man kan som ett första steg urskilja två huvudtyper av *publika biobanker*, nämligen de som är sjukvårdsbaserade och de som är forskningsbaserade. Biobankerna kan ses som aktörer i den meningen att det alltid finns någon organisation eller person som, officiellt eller inofficiellt, har ansvaret för förvaltningen. Det kan t ex vara en klinik, ett laboratorium, en forskningsinstitution, en för ändamålet särskilt inrättad organisatorisk enhet eller en enskild forskare. Biobanken tillförs prover och tillhörande information antingen via sjukvården (t ex behandlande läkare) eller direkt från provgivare, som kan vara antingen friska eller sjuka individer.

¹² Den under senare år förändrade arbetsorganisationen och arbetssituationen inom sjukvården har gjort att läkarna på universitetssjukhusen fått mindre tid för obunden klinisk forskning. Det finns farhågor för att detta på sikt ska urholka Sveriges fördelar när det gäller bedrivande av klinisk forskning. De försämrade villkoren för klinisk forskning har dock uppmärksammats och det finns förslag på åtgärder som syftar till att komma till rätta med problemet. Bland annat har forskningsorganisationer och landsting planer på att inrätta så kallade kliniska forskningscentra (se t ex ”Förslag om en satsning på klinisk forskning får stöd”, *Dagens Medicin*, 30 maj 2000). Sådana kliniska centra kan även komma att innefatta biobanker.

¹³ Det kan noteras att vissa forskare ser fördelar i det amerikanska systemet, i och med att forskaren/företaget lättare kan göra upp med den enskilde provgivaren utan myndigheternas inblandning.

Figur 1. Olika typer av aktörer som är involverade i biobanker



Förutom dessa publika biobanker förekommer det också *kommersiella biobanker*. Det finns alltså företag, dock än så länge inte i Sverige, som på kommersiell basis samlar in prover direkt från människor. Forskande företag, t ex inom läkemedelsindustrin, erbjuds sedan att få köpa provmaterial tillsammans med viss information om provgivarna.

En annan viktig aktörskategori är de *universitetsforskare* som använder sig av prover och därtill kopplad information i sin forskning. Forskarna kan förstås också vara involverade i själva prov- och datainsamlingen.

Att bygga upp och underhålla biobanker är dyrt. Det är inte bara själva provtagningen och den fysiska hanteringen och förvaringen av proverna som kostar pengar. Även den administration som är nödvändig för att proverna och informationen ska kunna användas på ett effektivt och säkert sätt och i enlighet med gällande regelverk kan vara resurskrävande. De sjukvårdsbaserade biobankerna finansieras normalt via de vanliga anslagen till ifrågasvarande enhet. För att bygga upp och driva forskningsbaserade bio-

banker krävs ofta någon form av separat finansiering, t ex från *forskningsfinansiärer*. Detsamma gäller naturligtvis den forskning som utförs med hjälp av proverna.

I många länder, inklusive Sverige, gäller att medicinska forskningsprojekt som berör människor ska granskas av en lokal/regional *forskningsetisk kommitté*. Det gäller projekt som utförs såväl inom universiteten (och på icke-universitetsanknutna sjukhus) och inom industrin. Kommittéerna har självklart en viktig roll när det gäller användningen av biobanker och frågan om hur de etiska frågorna ska hanteras. I Sverige utfärdade Medicinska forskningsrådet under 1999 särskilda etiska riktlinjer för utnyttjande av humanbiologiskt material.¹⁴ Dessa riktlinjer vänder sig såväl till etikkommittéerna som till de enskilda forskarna och företagen.

Denna rapport fokuseras ju på biobankers användning i industriella sammanhang. *Företag* som själva utför forskning med hjälp av humanbiologiskt material kan förvärva detta på olika sätt. De kan t ex bygga upp egna biobanker genom att införskaffa prover via sjukvården, genom direkta kontakter med provgivare eller genom att köpa prover från någon kommersiell biobank. Som vi ska se längre fram är det emellertid ovanligt att svenska företag förfogar över egna biobanker. Ett alternativ som vissa företag använder sig av är att genom kontakter med sjukvården eller universitet få tillgång till biobanksmaterial som de sedan använder i egen forskning. Det vanligaste, än så länge, är dock att företag samarbetar med universitetsforskare, som i sin tur använder biobanker i de studier som samarbetet avser. Vad det är för typ av företag som utnyttjar biobanker återkommer vi till.

Slutligen kan nämnas att det finns ett antal *myndigheter* som på olika sätt påverkar skapandet, driften och användningen av biobanker.

Efter att ha identifierat de centrala aktörskategorierna görs nu en översiktlig beskrivning av i Sverige verksamma aktörer som är eller skulle kunna tänkas bli involverade i biobanker.

Svenska publika biobanker

De så kallade sjukvårdsbaserade biobankerna uppstår när man för vårdändamål tar patientprover som sedan sparas. Hit hör bland annat de så kallade patologarkiven, som finns på patologavdelningar. Det finns i Sverige 35 patologavdelningar varav två privata. Sju stycken finns på universitetssjukhus. Det finns uppskattningsvis cirka 80 miljoner paraffinklossar som samlats in sedan 1940-talet. Proverna som finns i patologarkiven används i forskning som utförs dels av patologerna själva, dels av forskare som finns på andra kliniker.

Vid landets blodcentraler förvaras stora mängder blod och blodkomponenter. Insamlingen sker på de flesta ställen uteslutande för medicinska ändamål. Det förekommer

¹⁴ *Forskningsetiska riktlinjer för nyttjande av biobanker, särskilt projekt innefattande genomforskning*, Medicinska forskningsrådet, 1999.

dock att lagrade blodprover lämnas ut för forskningsändamål. Vissa blodcentraler samlar till och med in prover specifikt för forskning och/eller för användning i läkemedels/diagnostikindustrin.¹⁵

Sjukvårdsbaserade biobanker finns också på vissa av universitetssjukhusens klinisk-kemiska laboratorier. Det normala är att blodproverna slängs inom tre månader, men det förekommer att prover sparas för forskningsändamål. Då är det, enligt Socialstyrelsen, universitetet som är huvudman för biobanken. Ett exempel är den provsamling som byggts upp vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset sedan trettio år tillbaka.¹⁶

Även på andra typer av kliniker och laboratorier, som t ex onkologiska, genetiska och immunologiska, kan det finnas provsamlingar som upprättats för kliniska ändamål.

Vid Huddinge sjukhus finns det så kallade PKU-laboratoriet. Där finns en rikstäckande samling blodprover som sedan 1970-talet tagits på nyfödda barn. Syftet med provet är att tidigt upptäcka barn som har vissa ärftliga ämnesomsättningssjukdomar.

Vid sidan av dessa sjukvårdsbaserade biobanker finns det ett stort antal provsamlingar som upprättats enbart för forskningsändamål. Vissa av dessa finns på universitetskliniker och består av patientprover som exempelvis samlats in av enskilda eller grupper av läkare för den egna forskningen. Dessa biobanker är som regel studiespecifika och avser någon viss sjukdom eller sjukdomstyp. Som exempel kan nämnas att forskare vid den ortopediska kliniken i Lund under de senaste tio åren samlat på sig 5.000 prover, i form av blodserum, urin och ledvätska. Dessa har använts för olika kemiska analyser. På senare tid har man även börjat samla in och spara på blodprover som kan användas för DNA-analys (dvs de innehåller cellmaterial). Detta med tanke på framtida studier av de ärftliga faktorerna bakom ledsjukdomar.

En annan typ av forskningsbaserade biobanker är de så kallade populationsbaserade. Här har man genom en mer omfattande provinsamling skapat en biobank som är representativ för en viss befolkning/population, dvs det föreligger inga socio-ekonomiska skillnader mellan de individer som lämnat prov och de som inte lämnat. En viktig fördel med populationsbaserade biobanker är att de kan ge information om de normala genetiska variationerna hos den aktuella befolkningen. Medicinska Biobanken i Umeå, som ska beskrivas närmare lite längre fram, är ett bra exempel. Det kan nämnas att i den södra sjukvårdsregionen, med 1,5 miljoner invånare, finns planer på att etablera en populationsbaserad biobank bestående av prover från 50.000 slumpvis utvalda individer. Tanken är att en sådan biobank ska kunna tjäna som jämförelsematerial i studier av sambandet mellan predisponerande gener och sjukdom.¹⁷

¹⁵ *Biobankers behandling av personuppgifter*, Datainspektionens rapport 2000:1.

¹⁶ *Biobanker i hälso- och sjukvården m.m.*, Socialstyrelsen, 2000.

¹⁷ *Biobank vid Universitetssjukhuset i Lund*, Universitetssjukhuset i Lund, 1999.

Som framgick ovan byggs de forskningsbaserade biobankerna ofta upp av prover som samlats in genom hälso- och sjukvårdens försorg. Men det förekommer också att forskarna vänder sig direkt till provgivare, som kan vara sjuka eller friska individer.

Hur många forskningsbaserade biobanker som finns idag är det ingen som vet, eftersom någon registrering ännu inte förekommit.¹⁸ I Lund har man dock gjort en översiktlig inventering i samband med att biobanksverksamheten vid universitetssjukhuset utreddes.¹⁹ Utredningen visade att det på de drygt trettio kliniker som besvarade enkäten fanns cirka 185.000 prover som samlats in enbart för forskning. Dessutom fanns cirka 100.000 prover som användes både kliniskt och för forskning samt 3,5 miljoner parafinklossar på avdelningen för patologi.

Det kan alltså, som också antyds i figur 1, finnas en viss överlappning mellan de sjukvårdsbaserade och de forskningsbaserade biobankerna. Gränsdragningen är inte solklar. När det gäller den ovan nämnda Medicinska Biobanken i Umeå har man exempelvis kommit överens om att ansvaret för biobanken ska delas mellan Umeå universitet och Västerbottens läns landsting. Vid Universitetssjukhuset i Lund finns det ett förslag på att inrätta en central biobank kompletterad med filialer. Den ska innehålla både sjukvårds- och forskningsbaserade provsamlingar, är det tänkt. En sådan biobank ses som en väsentlig del av ett framtida kliniskt forskningscentrum vid sjukhuset.²⁰

Svenska forskare

Som framgick av den tidigare redogörelsen för biobankers användning har de humana genomprojekten skapat helt nya förutsättningar att klarlägga den genetiska och biologiska grunden bakom många sjukdomar. Detta innebär i sin tur att det inom många medicinska specialiteter finns behov av forskning som inriktas på kartläggning av samband mellan genetiken, omgivningsfaktorer och sjukdom. Med andra ord är biobanker av potentiellt intresse för praktiskt taget alla kliniskt inriktade forskare (jfr den ovannämnda ortopediklinikens påbörjade insamling av DNA-prover för framtida bruk).

Hur många forskare som redan idag använder sig av biobanker och gentekniska analyser är det ingen som vet. Helt säkert är emellertid att fler och fler forskare kommer att inkludera genetiska undersökningar i sina studier. Därmed ökar också behovet av att utnyttja befintliga biobanker och att bygga upp nya (studiespecifika och populationsbaserade). Därav följer också ett ökande behov av samarbete mellan universitetsforskare och sjukvården. Det är inte minst detta behov som ligger bakom planerna på att bilda en central biobank vid Universitetssjukhuset i Lund. Förslaget syftar bland annat till att öka forskarnas möjligheter att utnyttja de provsamlingar som finns på sjukhuset, oberoende av om dessa samlats in för kliniska eller forskningsmässiga ändamål.

¹⁸ Att en sådan ska införas har föreslagits av Socialstyrelsen i dess biobanksutredning (Socialstyrelsen a.a.)

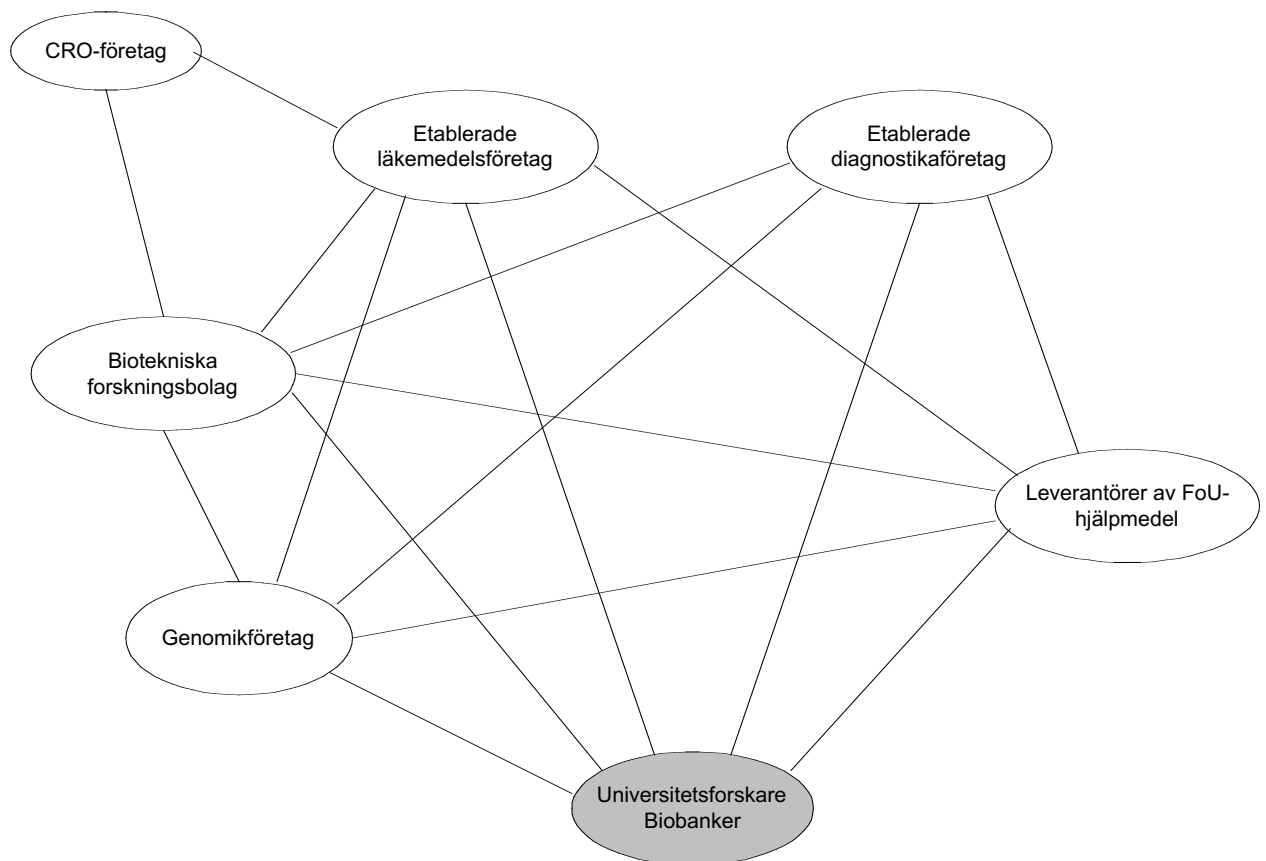
¹⁹ Universitetssjukhuset i Lund, a.a.

²⁰ Universitetssjukhuset i Lund, a.a.

Svensk industri²¹

De företag som är berörda av humana biobanker finner man främst inom branscherna för läkemedel, diagnostika och bioteknik (se figur 2). Den sistnämnda är ingen enhetlig industri och består i själva verket av företag med varierande inriktning. Hit hör för det första forskningsbolag som i sin verksamhet använder sig av olika biotekniska metoder (typ genteknik, cellodling och biokemisk separation). Många av dessa bolag har som affärsidé att med utgångspunkt i akademiska forskningsresultat utveckla nya läkemedel och/eller diagnostika som sedan licensieras ut till etablerade storföretag. En annan typ av forskningsbolag som vi här valt att särskilja är de så kallade genomikföretagen. De är av speciellt intresse i biobankssammanhang, eftersom de bedriver genomforskning som i många fall baseras på humanbiologiskt material (även modellorganismer används).

Figur 2 Olika typer av företag som är involverade i biobanker



²¹ Detta avsnitt bygger i huvudsak på kunskaper som författaren tillägnat sig genom utförande av flera studier av den biomedicinska industrin i Sverige. En annan viktig källa är följande arbetsrapport från NUTEK: Backlund, A., Markusson, N., Norgren, L. och Sandström, A., "Det svenska biotekniska innovationssystemet: drivkrafter och hinder för innovationer och tillväxt", *arbetsrapport*, NUTEK, 2000.

En annan kategori som ofta räknas in i bioteknikindustrin är de företag som utvecklar och säljer olika biotekniska FoU-hjälpmiddel. Kunderna utgörs av forskare i både akademien och industrin.

Svensk läkemedelsindustri har under de senaste tjugo åren dominerats av två företag, som numera fusionerats med utländska företag och därigenom kommit att ingå i internationella koncerner.²² AstraZeneca har sitt huvudkontor i England, men har fortfarande en omfattande forskningsverksamhet i Sverige. Pharmacia Corporation är ett amerikanskt bolag som har en allt större tyngdpunkt i USA. Den Sverige-baserade FoU-verksamheten har skurits ner kraftigt under senare år. Den kvarvarande prekliniska forskningen (cirka 800 anställda) håller på att knoppas av till ett nybildat bioteknikföretag, Biovitrum. Avsikten är att bolaget ska säljas ut och på sikt även börsnoteras.²³ Den kliniska forskningen ska huvudsakligen läggas ut på så kallade CRO-företag (Contract Research Organizations) som specialiserat sig på att utföra kliniska prövningar på uppdragsbasis. I januari 2001 övertog ett av dessa CRO-företag (Quintiles)²⁴ ett hundratal av Pharmacias anställda som arbetar med klinisk forskning.

Vid sidan om AstraZeneca och Pharmacia Corporation finns det ett fåtal mindre etablerade läkemedelsföretag, typ Ferring, Recip och SBL Vaccin. Av större intresse är de små läkemedelsinriktade bioteknikföretagen (se nedan).

Det har blivit allt vanligare, särskilt i USA, att ansvaret för genomförande av kliniska prövningar läggs ut på fristående CRO-företag. Uppdragen kan när det gäller farmakogénomiska frågeställningar inkludera insamling av prover för genetisk analys. På den svenska marknaden finns två större företag, amerikanskägda Quintiles och Clinical Data Care, samt ett knappt tiotal mindre bolag.

Även den svenska diagnostikindustrin är starkt koncentrerad. Den dominerande tillverkaren av immunodiagnostiska reagens och tillhörande analysutrustningar är Pharmacia Diagnostics, som är ett helägt dotterbolag till Pharmacia Corporation. Bolagets kärnverksamhet är allergidiagnostik, där det är världsledande. Det finns ytterligare ett tiotal mindre företag som är verksamma inom immunodiagnostiken. Av särskilt intresse ur biobankssynpunkt är de företag som gått in på DNA-diagnostik. Det som kommit längst är Sangtec Medical. Företaget har redan en kommersiell produkt som marknadsförs av USA-baserade Roche Molecular Systems. Sangec ingår sedan hösten 1999 i Byk Gulden, som är det tyska företaget Altanas farmaceutiska division. Vid sidan om Sangtec finns det några små företag som utvecklar DNA-diagnostiska metoder och produkter (t ex LightUp Technology).

De läkemedelsinriktade forskningsbolagen utgör en intressant grupp. Denna typ av företag har globalt sett kommit att spela en allt viktigare roll för läkemedelsutvecklingen. Bland annat som ett resultat av den oerhört snabba kunskaps- och teknikutvecklingen

²² 1998 hade Astra och Pharmacia & Upjohn tillsammans 13.600 anställda i Sverige (NUTEK a.a., Tabell A1). Det motsvarar drygt 90 procent av vad hela den forskande/tillverkande läkemedelsindustrin sysselsatte.

²³ "Biojätte knoppas av från Pharmacia", *Dagens Industri*, 12 januari 2001.

²⁴ "Pharmacias flytt fick snurr på Uppsala", *Dagens Industri*, 24 januari 2001, s. 20).

inom livsvetenskaperna (inte minst den molekylära biologin) har de stora, etablerade läkemedelsbolagen valt att i ökad utsträckning lägga ut ("outsourca") stora delar av forskningsverksamheten. De samarbetar således med forskningsbolag som exempelvis hjälper till med att identifiera måltavlor ("drug targets") och driva produktutvecklingsprojekt till ett visst stadium (t ex kliniska fas I- eller fas II-prövningar), varefter produkten inlicensieras. Det stora läkemedelsföretaget tar sedan vid och slutför de storskaliga kliniska prövningarna, genomför registreringen samt startar upp produktion och marknadsföring.²⁵ De här nya forskningsstrategierna har varit gynnsamma för den framväxande bioteknikindustrin, inte minst i USA där outsourcingtrenden varit särskilt stark.

Även Sverige har som nämndes i kapitlets inledning en relativt framgångsrik bioteknikindustri, som bland annat omfattar ett stigande antal läkemedelsinriktade forskningsbolag.²⁶ Enligt en kartläggning utförd av NUTEK fanns det 1998 ett fyrtiotal bolag av det här slaget.²⁷ Bland dessa finns det ett fåtal relativt stora bolag (cirka 40 anställda eller fler): Active Biotech, Biora, Karo Bio, Medivir och Q-Med. Bland de övriga finns det sannolikt flera som har en betydande tillväxtpotential. Forskningsbolagen har som regel nära relationer till den akademiska forskningen (i många fall är de rena avknoppningar). I vilken utsträckning dessa samarbeten också innefattar biobanker återkommer vi till.

Genomforskning bedrivs inte enbart på universitet och statliga forskningsinstitut. Särskilt i USA har det under 1990-talet startats en rad privata genomikföretag, ofta av före detta universitetsforskare. Det mest kända är Celera Genomics som delvis i konkurrens med det offentligfinansierade Human Genome Project (HGP)²⁸ gett sig in på kartläggningen av det mänskliga genomet. De flesta privata genomikföretag koncentrerar sig dock på mer tillämpade frågeställningar, framför allt sökande efter sjukdomsgener och identifiering av målmolekyler för läkemedels- och diagnostikutveckling. I Sverige finns än så länge endast några få företag inom det här området. En tänkbar förklaring, som framförts av en intervjuperson, är den skepticism mot genforskning som funnits i det svenska forskarsamhället och den obalanserade etikdebatten under 1980- och 1990-talen. Eureka Medical var det första företaget som bildades (1994). De var fram till och med 1999 inriktat på farmakogenomiska tillämpningar och har tagit fram modeller för DNA-baserad diagnostik med sikte på sjukvården och läkemedelsindustrin. Efter att ha hamnat i en finansiell kris förvärvades Eureka under år 2000 av det brittiska genomikföretaget Gemini Holdings plc. Det svenska bolaget heter numera

²⁵ Det här mönstret beskrivs ofta som ett nytt paradigm inom läkemedelsutvecklingen. En annan viktig drivkraft bakom förändringen, som sammanhänger med den snabba kunskapsutvecklingen, är de stora läkemedelsföretagens oförmåga att själva få fram tillräckligt många nya produkter. Utan inlicensiering av externa produkter klarar de inte att uppnå sina tillväxtnål. Den pågående strukturomvandlingen innebär att de etablerade läkemedelsföretagen mer och mer koncentrerar sig på marknadsföring och försäljning.

²⁶ Enligt rapporten *Evolution: Ernst & Young's Seventh Annual European Life Sciences Report 2000* (Ernst & Young, 2000) har Sverige Europas fjärde största bioteknikindustri i termer av antal företag.

²⁷ NUTEK a.a.

²⁸ I Sverige används ofta benämningen HUGO (Human Genome Organisation), vilket är namnet på den internationella paraplyorganisation som tillkom 1989 för att stimulera samarbete mellan genomforskare i olika länder. HGP startades officiellt den 1 oktober 1990.

Gemini Genomics AB och har orienterat om verksamheten i enlighet med moderbolagets strategi. Affärsidén går ut på att leta efter och patentera sjukdomsgener och att sedan sälja rättigheterna till läkemedelsindustrin.

Ett annat renodlat genomikföretag är UmanGenomics. Det bildades under 1999 för att kommersialisera den ovan omnämnda Medicinska Biobanken i Umeå. Liksom för många andra genomikföretag syftar verksamheten till att identifiera sjukdoms- och riskgener och öka förståelsen för dessa geners betydelse för sjukdomars uppkomst och förlopp. Enligt företagets affärsmodell ska denna forskning utföras på uppdrag av i första hand större läkemedelsföretag. Tillgången till Medicinska Biobanken är en unik resurs som förväntas ge UmanGenomics stora konkurrensfördelar.

Arexis är ett nystartat forskningsbolag som arbetar med funktionsgenomiska studier. Målet är att denna inledande forskningssatsning ska ge grunden för uppbyggnad av ett läkemedelsutvecklande bioteknikföretag.

Den sista kategorin i figur 2 är de företag som förser universitets- och industriforskarna med biotekniska FoU-hjälpmiddel (utrustningar, kemikalier, mjukvara och kunskap). Detta är ett område där Sverige, tack vare framstående forskning och ett litet antal innovativa företag, ligger långt framme. Svensk-engelska Amersham Pharmacia Biotech ("AP Biotech") är en av världens ledande leverantörer av produkter som används inom molekylärbiologisk och biokemisk forskning. Huvudkontoret och en stor del av verksamheten är förlagd till Sverige (Uppsala).²⁹ Biacore är en avknoppning från AP Biotech och ledande inom området biosensorer. Ett annat intressant bolag är PyroSequencing. Bolaget är bara ett par år gammalt, men är nu i full färd med att kommersialisera en helt ny teknik för DNA-sekvensering. Den är särskilt lämpad för analys av naturliga genförändringar (SNPs), vilket gör produkten mycket användbar i den tillämpade genomikforskningen. Det finns ytterligare ett tiotal bolag i den här kategorin, men de är alla ganska små. Hit hör bland andra några företag med inriktning på bioinformatik, dvs tekniker som behövs för att hantera all den information som genforskningen resulterar i. Bioinformatiken har tidigare inte haft någon stark ställning i Sverige, men nu görs stora forskningssatsningar för att stärka positionen. Det ledande bioinformatikföretaget i Sverige är IT-konsulten Prevas, som har nära samarbete med flera av de ledande svenska läkemedels- och bioteknikföretagen. Det finns också en handfull små, forskningsbaserade bolag.

Förutom de företagskategorier som illustreras i figur 2 finns det också en rad företag som utför kliniska analyser. De kan t ex anlitas i samband med kliniska provningar. De två största i Sverige är Nova Medical och Medilab.

Det ska slutligen poängteras att den biomedicinska industrin är mycket internationell till sin karaktär. Det gör att även de små företagen internationaliseras tidigt, t ex genom att etablera samarbeten med utländska partners för FoU och marknadsföring.

²⁹ Enligt nuvarande planer kommer Amersham Pharmacia Biotech att under 2001 noteras på den amerikanska Nasdaq-börsen. I samband med detta kommer huvudkontoret att flyttas från Uppsala till USA och bolaget byta namn till APBiotech Inc.

Den höga internationaliseringsgraden avspeglas även i att många av de sverigebaserade företagen har utländska ägare. Det gäller inte bara de stora koncernerna utan även många av de små bolagen.

Finansiärer av biobanksrelaterad forskning i Sverige

Den typ av forskning där biobanker byggs upp eller som använder sig av befintliga biobanker stöds i princip av samma finansiärer som annan medicinsk och bioteknisk forskning. En viktig aktör är naturligtvis det nya Vetenskapsrådet som vid årsskiftet bildades genom att slå ihop flera forskningsråd, bland andra det medicinska (MFR). Innan detta hände utarbetade MFR en strategi för de kommande åren. Där föreslås ökade satsningar på funktionsgenomik, molekylär epidemiologi och annan forskning som bygger vidare på genomkartläggningen.³⁰ MFR förväntade sig att biobanker skulle komma att få ökad betydelse och utarbetade bland annat mot den bakgrunden särskilda forskningsetiska riktlinjer för användningen av biobanker.³¹ På den statliga sidan har STU/NUTEK historiskt sett varit en viktig finansiär av genteknisk forskning. Det nya Verket för innovationssystem (VINNOVA), dit den forskningsstödjande delen av NUTEK överförts, fortsätter att stödja tillämpad forskning och utveckling inom detta område.

Två viktiga privata forskningsfinansiärer som nu gör riktade satsningar på gentekniken är Strategiska Forskningsstiftelsen och Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse. I en del av de projekt som stöds kommer man sannolikt att använda sig av biobanker. En annan privat anslagsgivare, som bland annat stödjer biobanksbaserad forskning i Umeå, är Cancerfonden.

Det kan nämnas att Cancerfonden och MFR finns representerade i de expertgrupper som bedömer ansökningar om uttag ur Medicinska Biobanken i Umeå.

Två andra viktiga typer av finansiärer är utländska anslagsgivare och industrin. En del av den forskning som bedrivs med utnyttjande av Karolinska Institutets tvillingregister och dess provmaterial har exempelvis finansierats från USA genom National Institutes of Health och National Institute of Aging. Läkemedels- och bioteknikindustrin har blivit en allt viktigare finansiär av medicinsk forskning vid svenska universitet. Som vi ska återkomma till längre fram har flera av den svenska företagen stött akademiska forskningsprojekt där biobanker används. Det kan också nämnas att Pharmacia är medfinansiär av det Center for Genomics Research som finns på KI.

För forskarna har det ofta gått bra att få anslag som täcker kostnaderna för själva provinsamlingen och för de studier där provmaterialet används. Däremot har det varit svårt att få pengar för att bygga upp och driva biobankerna. De vanliga forskningsfinansiärerna anser sig inte kunna ge anslag till denna typ av ändamål. Medicinska Bio-

³⁰ *Bättre hälsa kräver framgångsrik forskning – och vi står inför banbrytande genombrott*, Medicinska forskningsrådets forskningsstrategi 2001-2004.

³¹ Medicinska forskningsrådet, a.a.

banken i Umeå hade t ex inte kunnat byggas upp utan stöd från tre ideella stiftelser i länet. Driften av Tvillingregistret vid KI har hittills finansierats av Forskningsrådsnämnden. Nu diskuterar man inrättande av en "core facility" för biobanker för hela institutet. Liknande tankegångar finns i Lund.

Reglerande myndigheter i Sverige

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket är två viktiga myndigheter som på olika sätt är inblandade i regleringen av biobankers uppbyggnad och användning. Socialstyrelsen är tillsynsmyndighet för hälso- och sjukvården i landet och berörs därför av verksamheten kring de sjukvårdsbaserade biobankerna. Det förslag till en så kallad biobankslag som lades fram i maj 2000 hade på regeringens uppdrag utarbetats av Socialstyrelsen. Lagförslaget avser biobanker som inrättats av vårdgivare, men föreslås också gälla när prover som insamlats genom sjukvårdens försorg ställs till förfogande för andra ändamål, t ex forskning.

I Läkemedelsverkets uppgifter ingår att främja säkerheten och kvaliteten för läkemedel. Det innebär bland annat att kliniska prövningar ska godkännas av verket innan de får genomföras. Det förekommer en del ansökningar där gentestning ingår i de planerade studierna. Läkemedelsverket ställer i sådana fall krav på att företaget ska kunna precisera frågeställningarna och vilka gener som ska analyseras. Man godkänner inte att gentestning "hängs på" utan att det finns godtagbara motiv.

Andra statliga myndigheter och organisationer som berörs av biobanker är Datainspektionen, Gentekniknämnden, Smittskyddsinstitutet och Statens medicinsk-etiska råd. Vidare finns det flera offentliga utredningar som kommit in på biobanker. Xenotransplantationskommittén har t ex föreslagit en lag om register och biobank för xenotransplantation.³² Den parlamentariska Bioteknikkommittén har till uppgift att analysera den moderna bioteknikens möjligheter och risker.³³

6. Presentation av några biobanker och deras industrikontakter

Redovisningen av de empiriska resultaten inleds med en beskrivning av verksamheten kring några publika biobanker. Först görs en mer generell beskrivning av patologarkiven med exemplifieringar från de två patologavdelningarna vid universitetssjukhusen i Uppsala och Göteborg. I etikdebatten om biobanker har patologarkiven tilldragit sig stor uppmärksamhet. Det beror sannolikt på det stora antalet prover och att dessa ursprungligen tagits för diagnostiska ändamål utan att patienterna, i normala fall, blivit informerade om provernas potentiella användbarhet för forskning. Patologavdelningarnas användning av sina biobanker illustrerar den generella problematiken kring sjukvårdsbaserade biobanker.

³² SOU 1999:4.

³³ U 1998:01.

Som exempel på forskningsbaserade biobanker presenteras Medicinska Biobanken i Umeå, den så kallade ULSAM-studien i Uppsala och Tvillingregistret vid KI.

Patologarkiven

Hantering av patologprover går till ungefär på följande sätt. Avdelningen för patologi får in cellprover och vävnadsprover som används för att ställa diagnos åt behandlande läkare. Det kan t ex handla om en misstänkt cancertumör. Vävnadsproverna, som består av material från operationer, biopsier eller skrapningar och som formalinfixerats på kliniken, bäddas efter ankomsten in i en eller flera paraffinklossar (typiskt är att det finns klossar både med sjukt och friskt material). Ur dessa skärs sedan tunna snitt som färgas och undersöks i mikroskop. Det tar mellan 3 och 14 dagar att besvara en remiss.

Efter det att proverna använts för sitt ursprungliga syfte, diagnostik, sparas de av flera skäl: patientsäkerhet, som jämförelsematerial vid förnyad provtagning, kvalitetssäkring, utbildning och forskning (intern och extern). Enligt Socialstyrelsens anvisningar ska mikroskopiglas sparas i minst femton år och paraffinklossar tillsvidare. Under de senaste 3-4 åren har det blivit vanligt att man för vissa typer av tumörer även fryser ner bitar för framtida forskning och verksamhetsutveckling. Orsaken är att fryst material är bättre om man vill göra vissa typer av genetiska och kemiska analyser. DNA-analys underlättas exempelvis, eftersom RNA annars degenereras alltför snabbt.

Förutom själva provet får patologerna tillsammans med remissen en begränsad mängd klinisk information, huvudsakligen bestående av en kort beskrivning av symtomen och frågeställningen. Denna information sparas, t ex genom att den scannas och läggs in i avdelningens datasystem.

Patologerna har av tradition ansett sig ha dispositions- eller förfoganderätt över proverna. Vad gäller den eventuella äganderätten har det rått oklarhet. Är det exempelvis så att denna tillfaller den läkare/klinik som tagit provet? Den pågående etikdebatten om biobanker har gjort att osäkerheten om vad som egentligen gäller har ökat.³⁴

Forskningen inom patologin syftar till att klarlägga orsaker och mekanismer som kan leda till sjukdom, t ex i form av funktionella störningar, celldöd eller tumörutveckling. Mycket av forskningen är klinisk och går ut på att hitta nya sätt att karaktärisera och klassificera sjukdomar (t ex tumörer) med hjälp av morfologiska undersökningar eller mätning av biokemiska eller genetiska markörer. Den mer precisa diagnosen som därmed möjliggörs leder i sin tur till säkrare prognoser och effektivare behandling. Under de senaste tjugofem åren har det skett betydande framsteg inom det här området. På

³⁴ Frågan om vem det är som (eventuellt) äger biobankerna och de enskilda proverna är central för detta forskningsprojekt. Äganderättsproblematiken behandlas ingående i Westerlund, L. och Persson, A.H., "Civil Law Reflections on the Use of Human Biological Material". I Hansson, M. G. (red.), *The Use of Human Biobanks*, Uppsala universitet.

1970-talet delade man exempelvis in lymfkörteltumörerna i fyra kategorier. Idag finns det upp till fyrtio olika subgrupper.

Humant cell- och vävnadsmaterial används alltid i den här diagnostisk-patologiska forskningen.³⁵ Studierna kan vara retrospektiva, där man använder sig av lagrade prover som undersöks på nytt, eller prospektiva. Både i Göteborg och i Uppsala bedrivs vissa interna projekt inom den universitetsanknutna enheten till vilken de flesta av läkarna är kopplade. I många fall utförs forskningen i samarbete med kliniska forskare vid det egna universitetet och/eller vid andra universitet. Det kommer ofta förfrågningar utifrån (20-30 gånger per år på båda ställena) om att få se eller ta del av lagrat provmaterial (man vill kanske ha ett sverigematerial för att kunna studera en ovanlig sjukdom). I allmänhet går avdelningen med på att dela med sig av materialet, men man vill som regel att forskare från det egna universitetet ska kunna medverka i studien.

Patologerna samarbetar också i många fall med molekylärgenetiker. Det har av uppenbara skäl blivit allt vanligare att man gör DNA-analys (DNA-chips kan t ex användas för att klassificera tumörer utifrån vilka gener som uttrycks). I Göteborg uppskattar man att gentekniska metoder numera används i minst hälften av studierna. Däremot görs biokemiska analyser i mindre utsträckning än tidigare. Detta kan dock komma att ändras i framtiden till följd av det ökande intresset för proteiner.

Intresset från industrins sida har varit svalt både när det gäller Uppsalas och Göteborgs provsamlingar. I Uppsala har det funnits ett begränsat forskningssamarbete med Eureka Medical (dvs nuvarande Gemini Genomics). Eureka kom dock till insikten att patologarkiven inte var så användbara som de hade förväntat sig. Dels är de främst cancerbaserade, vilket gjorde dem mindre intressanta med hänsyn till bolagets dåvarande strategi, dels ansågs de inte vara tillräckligt specifika med avseende på behandlingen. Både Uppsala och Göteborg har haft samarbete med AP Biotech. För några år sedan höll bolaget på med att utveckla molekylärbiologiska testmetoder för tumörscreening. Som ett inslag i detta arbete etablerades samarbete med flera kliniska forskargrupper som var intresserade av detta och som hade tillgång till biobanker. Vävnadsproverna skickades (i kodad form) till företaget som utförde de genetiska analyserna, vars resultat sedan användes av forskarna.

Några andra företagskontakter har inte förekommit vare sig i Uppsala eller i Göteborg. En av de intervjuade säger att industrisponsrade forskningsprojekt generellt sett är ovanliga inom patologi. Han tror inte heller att patologarkiven har något större kommersiellt värde. De är alltför fragmenterade (få prover/patienter per sjukdom) och har inte samlats in på ett tillräckligt systematiskt sätt. Det kan emellertid noteras att AP Biotech anser sig ha fått fram värdefulla kunskaper genom de studier som genomfördes, bl a i Göteborg och Uppsala. För att utveckla den molekylära diagnostiken behövs det enligt företaget mer klinisk forskning för att klarlägga vilka gener och mutationer som har prognostisk relevans. Av tids- och kostnadsskäl handlar det främst om att göra

³⁵ Inom patologin bedrivs också basal tumörbiologisk forskning. Den syftar till att öka kunskaperna om de mekanismer som leder till att tumörer uppstår och växer. Denna forskning använder sig oftast av djurmodeller eller cellinjer (delvis av mänskligt ursprung). Det förekommer ibland att cellmaterial hämtas från patologprover.

retrospektiva studier där man utnyttjar befintliga samlingar av färskfruset provmaterial, t ex sådana som finns på vissa patologavdelningar. Dessa biobanker ser AP Biotech som en viktig nationell resurs som kan utnyttjas i såväl forskning som i den industriella produktutvecklingen.

Medicinska Biobanken i Umeå

Denna biobank började byggas upp mitten av 1980-talet i ett samarbete mellan en forskargrupp vid Umeå universitet och Västerbottens läns landsting. Insamlingen av blodprover och information om givarnas hälsa och livsstil har i stor utsträckning genomförts i samband med hälsoundersökningar som länets alla invånare (cirka 260.000 individer) erbjuds att genomgå vid 40, 50 och 60 års ålder. Biobanken består idag av cirka 105.000 blodprover från cirka 80.000 individer. Förutom själva proverna finns det för varje individ klinisk och annan information som samlats in via enkäter och analyser.

Provsamlingen i Umeå är enligt epidemiologisk terminologi individbaserad. Cirka 60.000 prover tillhör den så kallade Västerbottenskohorten, som är representativ för hela befolkningen (det finns vetenskapliga undersökningar som visar detta). Denna del av biobanken är därför att betrakta som populationsbaserad, enligt den definition som gavs tidigare.

Det ursprungliga projektet gick ut på att hitta samband mellan kosten, risken för att drabbas av cancer eller hjärt-kärlsjukdomar och olika biokemiska markörer i blodet. Under årens lopp har dock allt fler forskare vid universitetet insett fördelarna med att använda de prover som finns lagrade i biobanken, och forskningen har därmed kommit att bedrivas på ett flertal institutioner. Totalt rör det sig idag om ett 15-tal olika grupper bestående av i huvudsak kliniska forskare. För var och en av de tio viktigaste forskningsområdena — typ hjärtinfarkt, stroke och ett flertal cancerformer — finns en koordinator som byggt upp ett nätverk av andra forskare omkring sig. Dessa forskare finns inte bara i Umeå utan även på andra håll inom länet, i övriga delar av landet och internationellt. I själva verket har man försökt positionera Medicinska Biobanken som en nationell resurs.

På ett tidigt stadium infördes en rutin som innebar att varje provgivare får skriva på en donationshandling. Enligt denna donerar individen 20 ml blod för “framtida sjukdomsförebyggande forskning”. Att provet inte tagits i sjukvårdssyfte och att det finns en handling som visar att provet är avsett för forskning anses vara principiellt viktigt. Det kan exempelvis påverka vilka etiska och legala regler som gäller för utnyttjande av de prover som finns i biobanken.

Under de första tio åren hade forskarna svårt att få stöd och uppskattning för sin verksamhet. I mitten av 1990-talet skedde en omsvängning i attityderna. Det var många som började inse att Medicinska Biobanken hade ett stort värde för den forskning och industriella produktutveckling som följde i spåren på genforskningens framsteg. Sam-

tidigt var forskarna fortfarande ekonomiskt pressade. De såg en möjlighet att få fram nya resurser till forskningen genom att ta tillvara biobankens kommersiella potential. En av de ursprungliga tankarna var att etablera samarbete med storföretag, eftersom dessa kan tillföra såväl kapital som kompletterande kompetenser. Under 1997-98 fördes vissa diskussioner med AP Biotech, som vid den här tidpunkten var intresserat av att utveckla prognostiska markörer för cancer med utnyttjande av DNA-chips-teknik, alternativt DNA-sekvensering. En idé som växte fram ur dessa kontakter var att Medicinska Biobanken och AP Biotech tillsammans skulle skapa en ”serviceenhet” (stiftelse eller bolag) för utförande av genetiska analyser på uppdragsbasis, t ex för läkemedelsföretag. AP Biotech bedömde att Medicinska Biobanken, med sin unikt välkaraktäriserade population, utgjorde en värdefull resurs och såg att det fanns intressanta affärsmöjligheter i att kombinera biobanken och AP Biotechs egen teknologi. Bolaget var berett att göra en större satsning i projektet, vilket skulle ha givit kommersialiseringsprocessen en snabb start. Av särskilda skäl kom dock beslutsprocessen att dra ut på tiden.

Istället beslöt universitetet och landstinget att genomföra kommersialiseringen i egen regi. Det skedde genom bildande av genomikföretaget UmanGenomics. Detta företag har nu givits exklusiv rätt att kommersialisera den kunskap om sjukdomsgener och biokemiska markörer som kan utvinnas genom att använda proverna och därtill hörande information som finns lagrad i anslutning till själva biobanken. Enligt ett särskilt ”FoU-avtal” mellan landstinget och universitetet får dessa bereda “annan än UmanGenomics” tillgång till Medicinska Biobanken endast för utförande av icke-kommersiell grund- och klinisk samt epidemiologisk forskning. Det innebär att andra företag inte har möjlighet att utnyttja biobanken, såvida de inte får tillstånd av UmanGenomics. Däremot lägger inte avtalet några hinder i vägen för det akademiska utnyttjandet. Avtalet säger också att landstinget och universitetet ska verka för att forskare som gör kommersialiserbara upptäckter ska vända sig till UmanGenomics för en eventuell exploatering av resultaten.

Det kan noteras att forskargruppen som med stöd främst av landstinget byggde upp Medicinska Biobanken har begärt att få ett avtal som garanterar dem rätt till inflytande över biobanken. Något sådant avtal har dock ännu inte upprättats.

UmanGenomics ska enligt FoU-avtalet utföra sin forskning på egen kostnad och i egna lokaler. Provmaterialet och informationen ska överföras från biobanken i kodad form efter det att UmanGenomics gjort en formell ansökan som bedömts av en expertgrupp och godkänts av den forskningsetiska kommittén. Överblivet provmaterial ska återlevereras och resultat från analyser ska redovisas. Den ekonomiska ersättningen till landstinget och universitetet ska uppgå till fem procent av bolagets årliga försäljning av sådan information som erhållits med hjälp av biobanksmaterialet. Dessa intäkter är tänkta att i första hand täcka de ökade driftkostnader som FoU-avtalet för med sig. Eventuella överskott ska användas för forskning.

Den Medicinska Biobanken, som sysselsätter cirka 25 personer, var tidigare en enhet inom Umeå universitet. Under hösten 1999 fördes den över organisatoriskt till lands-

tinget. där den utgör en så kallad basenhet. Bakgrunden till denna förändring var att landstingets och universitetets ledningar i och med den påbörjade kommersialiseringen ville ta ett fastare grepp om verksamheten och skapa en tydligare ansvars- och ledningsstruktur. Landstinget har nu ansvar för själva driften, medan det åvilar universitetet att se till att forskningspotentialen tas tillvara på ett optimalt sätt och inom ramen för gällande regelverk. Biobankens drift finansieras genom anslag från universitetet, landstinget och externa finansiärer.

ULSAM-studien

1970 startades vid Uppsala universitets geriatriska enhet den så kallade ULSAM-studien. Det är en longitudinell studie som inriktas på dödlighet i olika sjukdomar (t ex hjärtinfarkt). I en första omgång undersökte man 2.300 femtioåringar. Återundersökningar på samma cohort genomfördes sedan 1980 och 1990 (dvs vid 60 respektive 70 års ålder). Genom att exempelvis jämföra diagnoser från olika sjukdomsregister med data från tidigare undersökningar har man kunnat kartlägga olika riskfaktorer.

I den första omgången togs serumprover. Däremot var det inte aktuellt att ta några prover för DNA-analys. Detta gjordes dock vid den andra återundersökningen som genomföres omkring 1990. Forskarna i Uppsala har etablerat samarbete med genetiker vid KI och Köpenhamns universitet. Som exempel på aktuell forskning kan nämnas att man nu samarbetar kring validering av kandidatgener för insulinresistens.

Omkring 1996 kontaktades geriatriska enheten av Eurona Medical som ville ha ett långsiktigt samarbete kring hjärt- och kärlsjukdomars reglering. Eurona såg en potential att utnyttja den biobank och forskningskompetens som fanns vid enheten. Där tyckte man att företaget hade bra idéer, lämplig laboratorietrustning och god etik. Det resulterade i samarbetsprojektet, som byggde på material från ULSAM-studien, visade bland annat att genetiska signaturer (en kombination av SNPs i flera gener) relaterade till ett av kroppens signalsystem (renin-angiotensinsystemet, RAS) kunde användas för att prediktera hjärtinfarkt och förutsäga hur olika patienter svarar på olika läkemedel mot t ex högt blodtryck. Forskningen gav bland annat underlag för Euronas utveckling av sin första produkt, ett farmakogenomiskt test avseende effekten av ACE-hämmare. Avsikten var att forskningsresultaten, som Eurona sökte patent för, skulle valideras i samarbete med andra forskare. Dessa studier kom dock inte att genomföras på grund av den tidigare omnämnda ägarförändringen.

Provmaterialet som användes för de av Eurona utförda DNA-analyserna (dvs gamla prover från 1990) har förvarats hos Eurona. Anledningen till detta var att Eurona hade bättre resurser för förvaringen (frysar, katalogsystem enligt GLP, mm). Proverna och informationen som lämnades över till företaget var dock kodade. Kodnyckeln förvaras i ett kassafack hos enhetens statistiker.³⁶

³⁶ Provmaterial finns också på KI och i Köpenhamn. En fördel med detta är att samlingen inte riskerar att försvinna helt om det skulle uppstå brand på något ställe. Även i det här fallet förvaras kodnyckeln hos geriatriska enhetens statistiker. Det är han som gör alla analyserna.

Universitetsforskarnas arbete i projektet har finansierats genom egna anslag. Euronas har indirekt bidragit ekonomiskt genom att hyra statistiker och annan personal från enheten. Euronas har också utfört de dyrbara DNA-analyserna.

Den stora fördelen med att samarbeta med företag, som den ansvarige forskningsledaren ser det, är att dessa kan tillföra resurser. Det gör att man kan göra sådant som enheten inte klarar av på egen hand. Nackdelen är att forskningsresultaten riskerar att bindas upp på grund av patenteringsprocessen. Detta är t ex orsaken till att fynden från euronastudien ännu inte publicerats. De har därför inte kunnat användas i meriteringssyfte. En annan komplikation är att oförutsebara strategiförändringar hos den industriella samarbetspartnern kan få negativa konsekvenser för projektet. Att Euronas förvärvats av Gemini har ju exempelvis resulterat i att det konkreta forskningssamarbetet avbrutits och att patantansökan sålts av. Gemini har dock insett värdet av ULSAM-materialet och är intresserad av att använda det för att validera sina fynd av sjukdomsgener. Den långa uppföljningstiden (mer än 20 år) gör att biobanken (inklusive tillhörande information) är unik.

Det svenska tvillingregistret

Det svenska tvillingregistret började byggas upp under 1960-talet och förvaltas idag av Karolinska Institutet (KI). Registrets chef och flertalet av de forskare som arbetar med datamaterialet finns vid institutionen för medicinsk epidemiologi (sammanlagt ett tjugofemtal personer). I registret finns data över sammanlagt 140.000 tvillingar, vilket gör det till världens största register i sitt slag.³⁷

Tvillingregistret används för forskning om arvets och miljöns betydelse för olika egenskaper och sjukdomar. Exempel på typiska frågeställningar är den relativa betydelsen av arvsanlag respektive miljö, vilka gener som orsakar en viss sjukdom och olika miljöfaktorerens betydelse.³⁸ Under årens lopp har ett stort antal forskningsprojekt genomförts. Mer än tvåhundra vetenskapliga artiklar har publicerats av forskare från såväl KI som andra universitet i Sverige och utomlands. Som exempel på resultat kan nämnas att arvsanlagens betydelse för kolesterol och blodfetter visat sig avta med ökad ålder.

Datainsamlingen sker dels löpande, dels projektvis. Löpande erhåller registret uppgifter om adressförändringar, cancerfall och dödsorsak. Inom ramen för enskilda forskningsprojekt samlas information in direkt från tvillingarna genom enkät eller intervju. Tidigare kretsade frågorna främst kring olika omgivningsfaktorer, som t ex matvanor och rökning. Idag läggs större vikt vid sådana variabler som hälsotillstånd, utbild-

³⁷ Förutom i Sverige finns det befolkningsbaserade tvillingregister enbart i Danmark, Norge och Finland.

³⁸ Den klassiska tvillingmetoden baseras på det faktum att enäggstvillingar har utvecklats från ett befruktat ägg medan tvåäggstvillingar uppkommit från två olika befruktade ägg. Enäggstvillingar är sålunda genetiskt identiska, medan tvåäggstvillingar uppvisar 50% genetisk likhet i genomsnitt. Om exempelvis enäggstvillingar visar sig vara mer lika än tvåäggstvillingar tyder detta på att genetisk variation har betydelse för den egenskap eller sjukdom som studeras.

ningsbakgrund och fysisk aktivitet. Vissa kliniska data inhämtas från sjukvården efter samkörning med patientregister. I vissa fall utförs egna kliniska undersökningar.

Omkring 1977 började man ta blodprover, t ex för att kontrollera hälsotillståndet. De äldsta bevarade proverna är från 1986. Sedan dess har ett antal samlingar upprättats inom ramen för olika projekt. Det har emellertid inte förekommit någon samordning vare sig när det gäller själva insamlandet av proverna eller bevarandet av dessa. Proverna förvaras idag i ett antal olika frysar som finns på olika KI-institutioner. Något administrativt system, som exempelvis gör det möjligt att lokalisera prover, finns inte.

I många av de pågående och planerade forskningsprojekten finns det behov av att ta blodprover och göra genetiska analyser. Forskarna vid Tvillingregistret samarbetar exempelvis med molekylärgenetiker för att identifiera och karaktärisera enskilda gener som antas ha betydelse för olika sjukdomar. Det gäller framför allt kardiovaskulära och affektiva sjukdomar. Det handlar sammantaget om mycket stora provmängder. Därför skulle det vara en fördel om man kunde samordna provtagningen och provhanteringen genom att bygga en gemensam biobank för hela Tvillingregistret.

Att man ännu inte påbörjat någon storskalig insamling av prover beror på att Tvillingregistret saknar de resurser och den organisation som behövs för att förvara dessa på ett ändamålsenligt sätt. Det går i allmänhet att få anslag som täcker kostnaderna för själva insamlandet. Däremot har det visat sig vara svårt att få pengar för att bygga upp och driva en biobank. För några år sedan sökte forskare vid Tvillingregistret anslag från Stiftelsen för Strategisk Forskning. De fick dock avslag med motiveringen att stiftelsen inte ansåg sig kunna ge stöd för denna typ av ändamål. En lösning som för närvarande utreds är att bygga upp en gemensam "core facility" för hela KI.

Under 1996/97 genomfördes, med finansiering från Astra och Pharmacia & Upjohn (P&U), en förstudie inför ett planerat "screeningprojekt" som skulle omfatta alla tvillingar som var fyrtio år och äldre (sammanlagt 60.000 individer). Förutom intervjudata insamlades även blodprover för genetisk analys. För den pågående huvudstudien, som syftar till att kartlägga nuvarande sjukdomsbild i populationen och undersöka hur de förekommande sjukdomarna påverkas av olika genetiska och omgivningsrelaterade faktorer, har man dock inte lyckats få något anslag för uppbyggnad av en biobank, och några prover tas därför inte. Det innebär att forskarna vid senare tillfälle kommer att behöva gå tillbaka till många av tvillingarna och be om att få prover tagna.

Vid sidan av detta större projekt genomförs för närvarande fem stycken sjukdomsspecifika substudier där det finns behov av blodprover för att studera betydelsen av olika genetiska markörer eller specifika kandidatgener. Sammanlagt rör det sig om cirka 3.000 personer.

Både Astra och P&U har visat intresse för den forskning som bedrivs i anslutning till Tvillingregistret. Det var därför som de gemensamt finansierade den ovannämnda pilotstudien (inklusive insamlingen av prover). I anslutning till denna har mer begränsade, konkreta samarbetsprojekt genomförts med vart och ett av företagen. Båda

stödde Tvillingregistret i dennes ansökan om anslag för screeningstudien. Engagemanget har på senare tid minskat, vilket hänger samman med att båda företagen genomgår omstruktureringsprocesser. Kontakter finns dock på forskarnivå.

Det kan tilläggas att det aldrig varit tal om att föra över något provmaterial till företagen. Dessa är i detta sammanhang inte intresserade av några prover och har heller inte behov av att veta individernas identitet. Vad läkemedelsindustrin vill ha är samarbete som gör att de kan få ta del av de forskningsresultat som kommer fram genom utnyttjade av Tvillingregistret.

Tvillingregistret har haft kontakter med några andra företag som är intresserade av att få information. Dessa företag väntar nu på att resultat från screeningstudien ska komma fram.

7. Svenska företags användning av biobanker

Den industriella användningen av svenska biobanker har än så länge skett endast i begränsad omfattning. Det är ett fåtal företag som de facto använt sig av biobanker i sin forskning och det har heller inte skett i någon större skala, åtminstone inte hittills. Ytterligare några företag har konkreta planer på att starta upp forskningsprojekt där biobanker kommer att användas.

I tabell 1 framgår vilka företag som intervjuats i samband med personliga besök. Kortfattade beskrivningar av biobanksanvändningen i dessa bolag finns i bilaga 4. Författaren har också varit i kontakt med några av de övriga, lite större bioteknikföretagen (Active Biotech, Karo Bio, Medivir och PyroSequencing). Det visade sig att ingen av dessa hade använt sig av provsamlingar av det slag som står i fokus i denna rapport. Ett av företagen hade i sin forskning arbetat med humana cellinjer som man köpt från olika leverantörer, i huvudsak utländska. Ett annat företag hade testat sin teknik med hjälp av DNA-material från PCR som man fått från olika forskare. Vad gäller framtiden säger ett par av företagen att man sannolikt kommer att starta upp forskning där biobanker används. Proverna kommer man troligen att få genom samarbete med universitetsforskare som har välkaraktäriserat material till sitt förfogande. Ett företag tror att det kan bli aktuellt att ta prover i samband med kliniska prövningar, t ex för att undersöka biverkningar och deras förekomst i olika populationer. Det finns ytterligare ett drygt hundratal bioteknikföretag i Sverige. Det kan inte uteslutas att det bland dessa finns ett eller annat som använt eller planerar att använda sig av biobanker. Det har dock inte framkommit någon information om detta.

I detta avsnitt sammanfattas den industriella biobanksanvändningen med avseende på bland annat samarbete med universitet/sjukvård, typ av forskningsprojekt och biobank samt fördelarna med att bedriva verksamheten i Sverige. Etikfrågorna tas upp i ett följande avsnitt.

Tabell 1. Svenska företag som använder eller planerar att använda sig av biobanker

Företag	Kategori	Har redan använt svenska biobanker	Planerar att använda sig av svenska biobanker
AstraZeneca (Mölndal)	Läkemedelsbolag	ja	
Pharmacia & Upjohn	Läkemedelsbolag	ja	
Pharmacia & Upjohn Diagnostics	Diagnostikabolag	(ja)*	
Sangtec Medical	Diagnostikabolag	nej	ja
Arexis	Bioteknikföretag	nej	ja
Eurona Medical/ Gemini Genomics	Genomikföretag	ja	
UmanGenomics	Genomikföretag	ja	
Amersham Pharmacia Biotech	Utrustningstillverkare	ja	

* Biobanken består endast av blodserum.

Utnyttjande av externa biobanker

Med ett undantag har de undersökta företagen inte byggt upp några egna biobanker, utan de får tillgång till provmaterial genom samarbete med universitetsforskare. Undantaget är Pharmacia Diagnostics. Bolaget har ända sedan det bildades för tjugofem år sedan haft en provsamling bestående av blodserum från allergiker. Proverna innehåller således inga celler och därmed heller inte något DNA. De kan därför inte användas för att göra genanalyser. De proteiner som uttrycks i blodet kan däremot analyseras.³⁹

Det dominerande mönstret så här långt är att bolagen inleder samarbete med universitetsforskare. Dessa har kunnande och frågeställningar som är intressanta ur företagets perspektiv. Forskarna har också tillgång till befintliga biobanker (sjukvårds- eller forskningsbaserade) eller har möjlighet att skaffa de prover som behövs för att genomföra studierna, som kan vara helt eller delvis finansierade av industrin. När det gäller *läkemedelsföretagen* har biobanker hittills använts framför allt i explorativa forskningsprojekt. Typiska studier syftar i en första fas till att hitta gener och genförändringar, som orsakar eller utgör riskfaktorer för sjukdom (t ex hjärtinfarkt eller diabetes). Nästa steg är att identifiera målmolekyler som kan tas som utgångspunkt för utveckling av nya läkemedel. Som ett resultat av genomkartläggningen kan man förvänta sig att den här typen av forskningsprojekt kommer att bli allt vanligare.

Det normala tycks vara att det är universitetsforskarna som utför arbetet med utgångspunkt i de frågeställningar som formulerats tillsammans med det sponsrande läkeme-

³⁹ Enligt Socialstyrelsens definition består en biobank av vävnadsprover. Pharmacia Diagnostics samling av serumprover, internt kallad "Biobanken", omfattas alltså inte av Socialstyrelsens lagförslag.

delsföretaget. Det senare är i det här fallet enbart intresserat av att få tillgång till forskningsresultaten, som i förekommande fall patenteras och sedan används i den egna, tillämpade FoU-verksamheten. Men det förekommer också att det är företaget som både formulerar frågorna och utför forskningen. Företaget får alltså en viss kvantitet av det material (t ex blod eller vävnad) och den information som finns i universitetsforskarnas biobank. Forskarna får sedan ta del av de resultat som företaget kommit fram till. På ett av läkemedelsbolagen säger man att det i framtiden kan bli aktuellt att även köpa prover från något av de utländska företag som byggt upp kommersiella biobanker. En fördel med detta, enligt företaget, är att det i så fall inte råder någon oklarhet om vem som äger proverna.

Även utanför Sverige tycks samarbete med universitetsforskare vara det typiska mönstret för läkemedelsindustrin. Det finns dock några stora företag – bland andra Roche, SmithKline Beecham och Glaxo Wellcome⁴⁰ – som satsat betydande resurser på att bygga upp egna biobanker. Det finns även andra företag, som t ex Pharmacia, som har egna prover som samlats in i samband med kliniska prövningar (dock ej i Sverige). I framtiden kan dessa eventuellt komma att användas för genetiska analyser. Det kan nämnas att man vid AstraZeneca Sverige helt nyligen börjat samla på sig en del vävnadsprover, dock än så länge endast i mycket begränsad omfattning.⁴¹

Förutom samarbete med universiteten är det inte ovanligt att läkemedelsföretagen anlitar genomikriktade bioteknikföretag, som de samarbetar med eller köper tjänster från. Pharmacia har exempelvis vänt sig till amerikanska Celera Genomics och Exelixis Pharmaceuticals samt franska Genset. Det kan inte uteslutas att genomikföretagen får i uppdrag att analysera de prover från kliniska prövningar som Pharmacia har i sin besittning. AstraZeneca har för sin del samarbetsavtal med bland andra amerikanska Millennium Pharmaceuticals och brittiska Oxagen. Det sistnämnda samarbetet syftar till att identifiera ärftliga orsaker som bidrar till uppkomsten av åderförkalkning.⁴²

Vid sidan om den explorativa forskningen förekommer det också att biobanker används i kliniska prövningar. Det handlar då om farmakogenomiska tillämpningar. Man vill till exempel hitta ”genetiska signaturer” som är relaterade till ett läkemedels effekt eller biverkningar. Det kan gälla existerande produkter eller sådana som befinner sig under utveckling. Man tar alltså vävnads- eller blodprover som analyseras genetiskt för att kartlägga om det finns ärftliga faktorer som kan ha betydelse för ett läkemedels effekt på olika patientpopulationer eller för utvecklingen av en viss sjukdom. Att man gör genetiska analyser i samband med kliniska prövningar har dock varit ganska ovanligt hittills. En av våra intervjupersoner säger sig ha hört siffran en procent av alla studier som genomförs i världen. Att läkemedelsindustrin har ett stort intresse av att samla in prover och genotypa patienter i samband med kliniska prövningar framgår tydligt av en presentation som gjordes vid en konferens i USA.⁴³ Studien, som baserar

⁴⁰ De två sistnämnda har nu fusionerats under det nya namnet GlaxoSmithKline.

⁴¹ Enligt uppgift från professor Maria Anvret, Director of Molecular Sciences, Astra R&D Södertälje.

⁴² Astras årsredovisning för 1998, s. 30.

⁴³ Silber, M., ”Importance of Pharmacogenomics – Response to 1998 Survey”. Presentation vid konferensen Pharmacogenomics – commercial developments and practical applications i Philadelphia augusti 1998.

sig på en enkät med forskningschefer, visar bland annat att många av de stora läkemedelsföretagen redan 1998 hade börjat göra gentester eller stod i begrepp att starta upp. Vidare fanns det en utbredd uppfattning att läkemedelsföretagen så snabbt som möjligt borde införa genotypning som rutin i kliniska prövningar. Det fanns också en stark förväntan om att farmakogenomiken på fem till tio års sikt skulle komma att spela en viktig roll för att sänka produktutvecklingskostnaderna och skapa konkurrensfördelar i marknadsföringen.

Denna bild stämmer väl överens med den information som framkommit om svenska förhållanden. Läkemedelsverket får in 15-20 ansökningar per år där gentester ingår i det föreslagna protokollet.⁴⁴ Det motsvarar 3-4 procent av det totala antalet ansökningar om klinisk prövning. Som en person med insyn i industrins arbetssätt beskriver det händer det allt oftare att företagets forskare vill spara ”ett extra rör med blod” för eventuellt framtida bruk.⁴⁵ Detta låter sig dock inte göras i Sverige, om det inte kan motiveras på ett tillfredsställande sätt. Dels strider det mot MFR:s riktlinjer för biobanker. Dels godkänner inte Läkemedelsverket att genetiska analyser görs i samband med kliniska studier, om inte forskaren och/eller företaget klart kan motivera varför analysen behövs. Det kan tilläggas att i de fall Läkemedelsverket godkänner att gentestning utförs måste de insamlade proverna sparas i minst femton år.

Ingen av de två CRO-företagen som intervjuats per telefon säger sig ha medverkat till uppbyggnad av någon biobank i Sverige. Däremot har det i några få fall förekommit att blodprover tagits för genetisk analys, men dessa prover har sedan slängts. Informationen har dock sparats i en ”volontärdatabas” (personerna har i förekommande fall gett skriftligt medgivande till detta). Hos ett av företagen hoppas man emellertid att i framtiden få uppdrag, framför allt från genomikföretag, som innebär uppbyggande av biobanker. Den strukturomvandling som nu pågår inom bioteknikindustrin, bland annat till följd av de finansiella problem som många företag i branschen drabbats av, tror CRO-företaget kommer att leda till ökad efterfrågan på sådana tjänster.

Sangec Medical och AP Biotech är båda intresserade av *molekylär diagnostik*. Liksom för läkemedelsföretagen är det samarbete med universitetsforskare som gäller. AP Biotech har genomfört ett flertal grundläggande studier tillsammans med forskargrupper i Sverige och utomlands. Det är forskare som haft tillgång till lämpligt provmaterial, men de dyrbara genanalyserna har utförts av AP Biotech som har egen utrustning. Sangtec har etablerat kontakt med flera svenska forskargrupper, men det egentliga forskningsarbetet har ännu inte startats i avvaktan på att det regulatoriska läget ska klarna.

Situationen för *genomikföretagen* skiljer sig något från den som gäller för övriga kategorier. Både Eurna Medical/Gemini Genomics och UmanGenomics hör till de företag vars affärsidé går ut på att ta fram säljbar information baserat på studier av humant

⁴⁴ Enligt presentation av Kerstin Westermarck vid Biobankshearing i Uppsala den 16 september 1999.

⁴⁵ Det tas nästan alltid blod- och/eller vävnadsprover i samband med kliniska studier. I Sverige slängs som regel dessa prover efter det att den planerade analysen/undersökningen genomförts. Med andra ord skapas ingen biobank.

biologiskt material (många genomikföretag arbetar med modellorganismer).⁴⁶ Detta innebär att de har behov av provmaterial som de själva kan arbeta med i sina egna laboratorier. Eurona har fått tillgång till prover genom samarbete med svenska forskargrupper på flera olika universitet. UmanGenomics har som framgått tidigare tillgång till prover och information som finns lagrade hos den Medicinska Biobanken i Umeå.

Även om den faktiska användningen av biobanker i industriella sammanhang ännu inte varit så omfattande är de intervjuade personerna överens om att biobanker kommer att få ökad betydelse för den funktionsgenomiska, molekylärgenetiska och molekylärepidemiologiska forskning som följer på genomkartläggningen. Oberoende av om denna tillämpade genforskning drivs inom akademien eller i industrin kommer resultaten att ge underlag för utveckling av nya terapeutiska och diagnostiska produkter. I vissa fall, t ex när det gäller funktionsgenomikens tillämpningar, kan biobanker komma att användas även i de senare faserna av innovationsprocessen.

Även när det gäller kliniska läkemedelsprövningar kan man förvänta sig att genetiska analyser och uppbyggande av biobanker kommer att bli vanligare. Det är framför allt det ökande intresset för farmakogenomik som driver denna utveckling. Frågan om vad detta eventuellt betyder för utformningen av regelverket för kliniska studier återkommer vi till.

Typ av biobank som används

I de industrirelaterade forskningsprojekten är det de forskningsbaserade biobankerna som dominerar. I de flesta studier utnyttjas befintliga provsamlingar – dessa kan vara antingen sjukdomsspecifika eller populationsbaserade beroende på forskningsansats. Den senare kategorin är av stort värde särskilt i hypotestestande studier, där man behöver ett större underlag för att verifiera misstänkta samband mellan genotyp och fenotyp.

De sjukvårdsbaserade biobankerna har alltså inte använts i någon större omfattning i de projekt där industrin varit involverad. Det finns flera anledningar till detta. För det första har proverna och informationen av naturliga skäl inte samlats in på ett systematiskt och enhetligt sätt (utan styrts av det löpande vårdbehovet). Detta begränsar användbarheten i många av de studier som industrin är intresserad av. För det andra är patologarkiven huvudsakligen cancerbaserade och därför intressanta främst för företag som har just denna forskningsinriktning. I cancerforskningen kan patologarkiven vara av stort värde. Den långsamma sjukdomsutvecklingen gör att prospektiva studier blir dyrbara och mycket tidsödande. Därför vill man göra retrospektiva studier, och för detta ändamål är patologarkiven bra att ha. Det visar sig också att de två företag som använt eller avser att använda patologprover, dvs AP Biotech och Sangtec Medical, haft projekt inom cancerområdet. Som redogjordes för tidigare trodde sig Eurona från

⁴⁶ Det kan noteras att Celera Genomics använt DNA från fem donatorer för att få fram det mänskliga genomet ("Megastjärna av DNA", *Ny Teknik*, 2000:40, Special Bioteknik s. 5).

början kunna använda sig av patologprover, men kom så småningom fram till att dessa inte var lämpade för avsett ändamål.

Svenska vs. utländska biobanker

Den biomedicinska industrins höga internationaliseringsgrad gör sig gällande även när det gäller biobanker. De stora företagen, dvs AstraZeneca, Pharmacia och AP Biotech, har (eller har haft) biobanksbaserade forskningssamarbeten både i Sverige och utomlands. Sangtec har planer på samarbete med svenska forskare, men är inte främmande för att gå utomlands om det kommande regelverket skulle bli alltför besvärande. De två genomikföretagen, UmanGenomics och Eurona/Gemini, är mer lokalt förankrade. Men åtminstone i det förra fallet ingår det i själva affärsidén att kommersialisera svenska biobanker (Medicinska Biobanken och andra forskningsbaserade provsamlingsringar vid Umeå universitet). Det kan noteras att det lilla nystartade bioteknikföretaget Arexis har etablerat ett första samarbete som avser biobanker och det är med ett italienskt universitet.

Alla de industriföreträdare som intervjuats ser fördelar med att bedriva biobanksbaserad forskning i Sverige. Orsakerna är de som diskuterades tidigare i avsnittet om svenska biobankers användbarhet. Som där framhölls handlar det inte främst om tillgången till befintliga prover. Av större betydelse är de generella egenskaperna hos sjukvårdssystemet, vilka underlättar bedrivandet av kliniskt inriktad forskning. Många menar att detta ger Sverige en chans att skaffa sig en stark ställning inom den tillämpade genomforskningen. Om man inte lägger hinder i vägen, i form av t ex ett onödigt restriktivt regelverk, kommer detta att kunna ge fördelar även för svensk industri, menar man. Likaså kan det bli mer attraktivt för utländska företag att etablera samarbete med svenska universitetsforskare. Om detta i sin tur leder till att dessa företag också lokaliserar egen FoU-verksamhet till Sverige råder det delade meningar om. Inom Pharmacia anser man exempelvis att effektivt forskningssamarbete inte förutsätter att man har egen forskning inom landet. Om det svenska företagsklimatet inte är tillräckligt attraktivt går det lika bra att dra nytta av fördelarna genom samarbete på distans.

För att de goda förutsättningarna ska kunna utnyttjas, och generera såväl vetenskapliga framsteg som industriella utvecklingsmöjligheter, krävs att Sverige ökar sina satsningar på genomikforskning, menar flera av industriföreträdarna. Kunskapsutvecklingen går oerhört snabbt och i många andra länder, inte minst i USA, satsas stora summor på tillämpad genomforskning. Om inte anslagen ökas finns det risk för att Sverige hamnar på efterkälken, säger man. Nu kan emellertid konstateras att både staten och privata stiftelser kommer att göra stora satsningar på funktionsgenomisk forskning under de närmaste åren.⁴⁷ Detta bör även få positiva effekter på industrins möjligheter att bedriva biobanksbaserad forskning i Sverige.

⁴⁷ Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse har beslutat satsa 800 Mkr under fem år på ett nationellt program för att stärka svensk universitetsforskning inom funktionsgenomiken. Samtidigt förväntas svenska staten satsa totalt 1,1 miljard kronor under tre år. (Se t ex "Historisk satsning på forskning", *Svenska Dagbladet*, 27 mars 2000.)

Möjligheter att köpa provmaterial

Det finns företag i utlandet, t ex i England, Skottland, Italien och USA, som på kommersiell basis samlar in och säljer prover. I vissa fall kan det finnas universitetsforskare som står bakom bolaget. Flera svenska företag har fått erbjudanden om att få köpa sådant material. Det uppfattas dock i allmänhet inte som något bra alternativ. Det beror framför allt på att den kliniska informationen som följer med proverna är otillräcklig. Köparen kan t ex få veta vilken sjukdom patienten har, men inget om sjukdomens utveckling och vad som hänt med patienten. Kvaliteten på proverna, t ex med avseende på frysningen, kan också vara dålig. Dessa kommersiella biobanker tycks med andra ord ha ett begränsat värde för de svenska företagen. Ett av läkemedelsbolagen säger sig emellertid vara intresserat av att köpa sådant material, bland annat med hänvisning till att det då inte råder någon oklarhet om rättigheterna. Problemet är dock, som redan framgått, att det är svårt att få tag på bra material.

8. Hanteringen av de etiska aspekterna

Användningen av patologi-prover

Som nämnts tidigare har patologerna av tradition uppfattat sig ha förfoganderätt över de prover som finns i deras arkiv. När de för olika ändamål, bland annat forskning, gör förnyade undersökningar på sparad material har de inte ansett sig behöva gå tillbaka till patienterna och be om samtycke. De har heller ingen naturlig kanal till dessa. De studier som genomförs innebär inte att man riskerar kränka patienternas integritet. Det man är intresserad av är sjukliga förändringar. De DNA-analyser som eventuellt görs på sjuk vävnad ger ingen direkt information om individens arvsanlag. Materialets användning strider därför inte mot den enskilde patientens intresse, samtidigt som resultaten kan bidra till att förbättra diagnostiken.

Om regelverket skulle föreskriva att informerats samtycke måste inhämtas i samband med förnyad undersökning skulle detta uppfattas som synnerligen krångligt. Värdet på eventuella medgivanden ifrågasätts dessutom. Det handlar om vårdsökande människor som befinner sig i en beroendeställning till sin läkare. Det finns därför en risk att patienterna känner sig tvingade att ge sitt medgivande.

För Uppsala och Göteborg gäller att provmaterial som på begäran lämnas ut till andra forskare i allmänhet inte anonymiseras eller kodas (klinikerna vet redan vilka individer det handlar om). I de få fall då prover lämnats ut till företag har det alltid skett i kodad form.

AP Biotech har som tidigare framgått samarbetat med flera svenska och utländska forskargrupper som använt sig av patologi-prover. Själva DNA-analysen har dock skett hos företaget. Sekretessfrågorna har hanterats på lite olika sätt. I vissa fall (som t ex i Göteborg) har materialet varit kodat och kodnyckeln har funnits hos forskarna. I andra

fall har behandlingen varit mindre rigorös, och proverna har t ex varit märkta med födelsenummer.

Något medgivande från patienterna, eller från deras anhöriga i de fall de förra avlidit, har inte inhämtats. I varje studie har forskarna emellertid bett om tillstånd från den forskningsetiska kommittén och i detta sammanhang klargjort att det inte varit aktuellt att gå tillbaka till patienterna.

Från AP Biotechs sida säger man att detta förfarande var i överensstämmelse med tidigare praxis. Nu har uppfattningarna om vad som är etiskt godtagbart delvis förändrats, bl a under inflytande av den diskussion om de individuella rättigheterna som ägt rum i USA. Man tror att denna diskussion kommer att leda fram till en ny praxis som innebär skärpta krav. Om man i framtiden blir tvungen att inhämta medgivande från patienterna eller de anhöriga kommer detta att uppfattas som ”mycket besvärande”. Det skulle försvåra eller kanske till och med omöjliggöra den forskning som bedrivs idag. Den intervjuade forskaren tycker att det är svårt att förstå ”det amerikanska sättet”. Man borde lägga större vikt vid det allmänna sjukvårdsintresset att få tillgång till relevant information, säger han.

Diagnostikföretaget Sangtec har påbörjat utvecklingen av farmakogenomiska tester och vill i detta sammanhang etablera samarbete med kliniska forskargrupper vid flera svenska universitet. Cancer är ett av de prioriterade områdena och här finns det behov av att använda vävnadsprover som finns i patologarkiven. Samtliga de forskargrupper som kontaktats (dvs även de som planerar att använda studiespecifika biobanker) har emellertid valt att avvakta. De är väl medvetna om den etiska problematiken och har diskuterat frågan med sina respektive forskningsetiska kommittéer. De har då fått klart för sig att det råder osäkerhet med avseende på vem som äger proverna och vilket slags medgivande från patienterna som behövs. Forskarna, liksom Sangtec, vill därför vänta med att starta upp studierna till dess de regulatoriska frågorna klarats ut. Man vill inte riskera att i efterhand få veta att man gjort fel. Även om Sangtec inte är överksamt är man angelägen om att få komma igång med forskningssamarbetet. Man önskar sig därför en snabb lösning på regelverksproblematiken så att det blir klargjort vilka rättsförhållanden som gäller (det ska noteras att intervjun gjordes under den period då Socialstyrelsen arbetade med sitt förslag till ”biobankslag”).

Användningen av forskningsbaserade biobanker

De flesta forskningsprojekt som industrin är involverad i gäller, som tidigare framgått, forskningsbaserade biobanker. AstraZeneca har utarbetat en policy för hanteringen av de etiska frågeställningarna som innebär att:

- informerat samtycke ska alltid inhämtas när proverna tas
- godkännande ska alltid inhämtas från forskningsetisk kommitté
- företagets anställda ska aldrig få ta del av information om individens identitet

När det gäller den sistnämnda punkten säger företagets talesman att den läkare som man samarbetar med i allmänhet vet vem patienten är. Men AstraZeneca vill inte ha denna information och behöver den heller inte. Detta förfarande är också viktigt för att garantera företagets trovärdighet. Den intervjuade personen säger sig också tro att denna typ av policy tillämpas av de flesta läkemedelsföretag.

Pharmacia ingår bara samarbeten med forskare som antingen redan sökt patienternas tillstånd för forskningsuppdraget eller som planerar att göra detta som en del av samarbetet. Företaget utgår från att de forskare som man samarbetar med följer de regelverk som finns och gör själv inte någon kontroll av detta.

Det är alltså som regel universitetsforskarnas uppgift att ansvara för att gällande regelverk och etiska riktlinjer följs. Det verkar dock finnas en önskan hos flera företag att få en bättre kontroll över hur deras samarbetspartners hanterar etikfrågorna. På ett företag säger man sig vilja standardisera det sätt på vilket patienterna informeras och ger sitt samtycke. Något konkret förslag på hur detta ska gå till har man dock inte. Det beror bland annat på osäkerhet om vilka regler som gäller.

Situationen för genomikföretagen Euron/Gemini och UmanGenomics skiljer sig något från den som gäller för läkemedelsindustrin. Även om proverna tillhör forskarna vill de kunna använda dessa för att själva utföra genanalyser och genomföra studier. I det förra fallet sker i många fall den fysiska förvaringen av proverna hos Euron/Gemini. Man har kommit överens med de berörda forskningsetiska kommittéerna om att detta är att föredra, eftersom bolaget har bättre förutsättningar än klinikerna att hantera proverna på ett rationellt och ordnat sätt. När befintliga biobanker används har de forskningsetiska kommittéerna godkänt att man inte behöver gå tillbaka till patienterna, eftersom de redan givit sitt samtycke en gång. När man tar nya prover inhämtas alltid informerat samtycke.

Euronas tidigare ledning uppfattade inte att det fanns några problem med avseende på etiken. Bolaget följde strikt de lagar och de facto regler som fanns. Man ansåg sig därför inte ha haft något att dölja. Om man inte följde reglerna skulle det vara till skada för företaget.

Ända sedan det blev aktuellt att kommersialisera Medicinska Biobanken i Umeå har de etiska frågorna tagits på största allvar. För UmanGenomics var det viktigt att inte hamna i samma typ av försvarsställning som isländska deCODE Genetics. Enligt företagets VD har etikdebatten kring den genetiska forskningen enbart definierat problemen – den har inte bidragit till att ge några lösningar. Det är därför som UmanGenomics och Medicinska Biobanken gemensamt utvecklat en egen struktur för att hantera etiken. Den går numera under namnet "Umanmodellen".

I sitt sökande efter lösningar har man försökt hitta en rimlig balans mellan vad individen och samhället kan acceptera och vad forskningen kan tillåtas göra för att utveckla nya metoder och produkter. Umanmodellen har i stor utsträckning vuxit fram som ett resultat av den biobanksdebatt som förekom i Umeå under 1998-99. Man har

också haft stor hjälp av diskussioner som förts med företrädare för den forskningsetiska kommittén och Medicinska forskningsrådet (MFR). Den arbetsmodell som nu tillämpas anser man uppfyller de krav som MFR ställer i de etiska riktlinjer för biobanker som utgavs sommaren 1999.

Enligt Umanmodellen sker information om forskningen och samtycke till användningen på tre nivåer: den individuella, den samhälleliga och på befolkningsplanet. På den första nivån hanteras problemet genom att individen i samband med hälsoundersökningen dels får muntlig information, dels får skriva på en donationshandling. Detta har man gjort ända sedan starten i mitten av 1980-talet, även om formuleringarna har varierat något under årens lopp. Man trodde länge att dagens donationshandling, enligt vilken individen donerar provet för ”framtida sjukdomsförebyggande forskning”, uppfyllde även de moderna kraven på informerat samtycke. På senare tid har detta ifrågasatts, vilket initierat framtagande av en ny formulering. Arbetet med detta pågår för närvarande.

Samhällets inflytande sker genom att den forskningsetiska kommittén granskar alla forskningsprojekt och uttag ur biobanken vare sig det gäller akademiska eller industriella forskningsprojekt. Kommittén ska dels bedöma projektets vetenskapliga värde, dels väga det mot tänkbara integritetsinskränkningar och andra risker. I uppgiften ingår bland annat att ta ställning till om det behövs ett förnyat inhämtande av informerat samtycke och hur det i så fall ska gå till.

I och med bildandet av UmanGenomics, den påbörjade kommersialiseringen av Medicinska Biobanken och tillkomsten av nya forskningsetiska riktlinjer för biobanker (främst kravet på informerat samtycke) upplevde den forskningsetiska kommittén att det uppstått en ny situation. Detta skapade oro hos kommittéledamöterna och en hel del frågor restes. Man frågade sig till exempel om man gjort fel i samband med tidigare uttagsärenden och hur man skulle göra i framtiden. Innebär de donationshandlingar som finns att informerat samtycke kan anses gälla? Eller kommer det att bli nödvändigt att gå tillbaka till provgivarna och begära nya medgivanden? För att klara ut dessa frågor har man satt igång ett omfattande utredningsarbete som bland annat innebär att alla tidigare uttagsärenden granskas.

På befolkningsnivån sker insynen genom att landstinget är representerat både i UmanGenomics styrelse och Medicinska Biobankens styrgrupp. I den sistnämnda sitter, till exempel, chefsläkaren för Norrlands universitetssjukhus som ordförande. Det viktigaste, säger UmanGenomics VD, är att landstinget och universitetet tillsammans kommer att ha ägarmajoritet i bolaget. Därigenom kommer de att ha den slutliga kontrollen över vilken genetisk information som säljs till industrin.

Allt provmaterial och all information som lämnas ut från biobanken till universitetsforskare eller till UmanGenomics ska vara kodat på ett sådant sätt att givaren inte kan identifieras. Det är bland annat för att säkerställa detta som man håller på med att bygga upp ett nytt kvalitetssäkringssystem för Medicinska Biobanken. Detta har varit ett krav från UmanGenomics sida. Den nödvändiga kodnyckeln som kopplar samman

det enskilda provet och tillhörande enkät ska, enligt det ansvar som åligger biobanken, förvaras på ett betryggande sätt och i enlighet med gällande regelverk. Det är bara två personer inom biobankens organisation som har tillgång till denna kodnyckel. Ingen av dessa har någon anknytning till UmanGenomics. Vidare kommer biobanken att utfärda särskilda regler som beskriver villkoren för utnyttjande av denna kod.

Under våren 1999 uppmärksammades de etiska problemen kring biobanker i pressen (bl a i en kritiskt granskande artikelserie i Aftonbladet och i ett antal debattinlägg i Västerbottenskuriren). UmanGenomics VD påpekar att Umanmodellen framstår som ett föredöme och som en unik lösning även i internationell jämförelse. Även i ett par artiklar i de ansedda tidskrifterna *Nature* och *Science* beskrivs Umanmodellen i positiva ordalag.⁴⁸

Medicinska Biobankens verksamhetschef håller med om att etiken är central för att satsningen ska lyckas. "Den styr vilket stöd vi kan få från allmänheten och forskarna". Han konstaterar dock att det öppna upplägget gör att biobanken och bolaget tappar tempo i förhållande till konkurrenterna, men att det är en nackdel som man måste ta. Han säger också att det vore oetiskt att inte utnyttja biobankens resurser för både akademisk och industriell forskning.

Som framgår av en debattartikel i Västerbottenskuriren (31 maj 1999) anser umeå-professorn Gisela Dahlquist, som är ordförande i MFR:s nämnd för forskningsetik, att det sätt på vilket Medicinska Biobanken kommersialiseras kan komma att bli en förebild för liknande verksamheter som håller på att etableras i Sverige och utomlands. Hon framhåller särskilt vikten av en bra offentlig insyn i alla delar av verksamheten och utarbetandet av goda rutiner för datalagring, kodnyckel och etikkommittégranskning.

Återföring av forskningsresultat till patienterna

Den etiska diskussionen om biobanker har i stor utsträckning styrts av frågeställningar kopplade till diagnostik av monogenetiska sjukdomar. Det mesta av läkemedelsindustrins forskning handlar emellertid om så kallade komplexa sjukdomar (ofta folksjukdomar), där sambanden mellan genetiken och den kliniska informationen är betydligt mer komplicerade. Man letar exempelvis efter riskgener ("susceptibility genes").

Som påpekas av en av läkemedelsindustrins företrädare bör man göra åtskillnad på monogenetiska och komplexa sjukdomar när man föreskriver vilken information som ska ges till patienterna. I det förra fallet kan det finnas anledning att i diagnostiskt syfte ge återföring av analysresultat från gentestningen. När det gäller de komplexa sjukdomarna är det svårare att gå tillbaka till patienterna med lämplig information. Här bör man göra klart för patienterna att provet tas enbart i forskningssyfte. De kan därför inte förvänta sig att få någon information om enskilda provresultat.

⁴⁸ "Sweden sets ethical standards for use of genetic 'biobanks'", *Nature*, Vol. 400, July 1999 och "Sweden takes steps to protect tissue banks", *Science*, Vol. 286, 29 October 1999.

En av de intervjuade forskarna säger dock att i vissa lägen kan det faktiskt finnas anledning att ge patienterna information om forskningsresultaten. Om gentestningen exempelvis visat att X antal personer som deltagit i en studie har förhöjd risk att få hjärtinfarkt, kan man skicka information om detta till samtliga deltagare. Den som vill kan då vända sig till kliniken och få ett nytt blodprov taget. Om personen visar sig ha anlag har han eller hon möjlighet att minska risken att insjukna genom att ändra sin livsstil. Om det däremot handlar om någon sjukdom där man inte kan anvisa någon behandling är det tveksamt om man ska ge någon återföring till provgivarna, säger forskaren.

Industrins och forskarnas synpunkter på regelverket

De flesta företrädare för industrin och universiteten tycker att den nuvarande oklarheten om vilka etiska regler som gäller för biobanker är otillfredsställande. De menar att det behövs en "nationell standard" som ska vara gemensam för industrin och den akademiska forskningen. Vissa tycker att det är bråttom att få fram ett regelverk (jfr Sangtecs avvaktande med att starta upp forskningssamarbete). Andra tycker att nuvarande praxis, som den vuxit fram, är bra och att det inte finns något omedelbart behov av att ändra på reglerna.

Det finns en utbredd oro att det nya regelverket ska bli alltför detaljerat. Med hänsyn till den snabba teknologiska utvecklingen och att etikuppfattningarna tenderar att förändras över tiden bör det vara breda rekommendationer eller riktlinjer som baseras på grundläggande etiska bedömningar, menar många. Annars finns det en risk för att regelverket snabbt blir föråldrat och i framtiden inte kommer att avspegla rådande förhållanden. Ett förslag som en av intervjupersonerna framförde går ut på att ett framtida, formaliserat regelverk bör anpassas till de de facto-regler som finns idag.

En sak som väcker viss oro på flera håll, både inom industrin och i akademien, är förslaget att informerat samtycke ska inhämtas från berörda patienter för varje ny användning av ett sparprov (jfr MFR:s nya riktlinjer som stipulerar att informerat samtycke ska inhämtas för varje nytt uttag ur en biobank). Detta anses av flera personer acceptabelt endast under förutsättning att tolkningen är generös, dvs att det räcker med att få ett medgivande för generellt beskrivna forskningsändamål (som t ex forskning om blodtryckets reglering). Patienterna uppfattas som lekmän som inte kan ta till sig alltför mycket detaljinformation. I normalfallet har de inte de kunskaper som behövs för att bedöma vad de olika analyserna innebär. Därför är det oetiskt att be-svära en individ med krav på samtycke för varje ny gen som ska undersökas, säger en av intervjupersonerna.

När Tvillingregistret exempelvis samlar in information och tar blodprover inhämtas medgivande för forskning om en viss angiven sjukdom. Däremot specificeras inte vilka genetiska markörer som ska undersökas. Om forskarna vid en senare tidpunkt vill göra andra analyser än dem som ursprungligen planerades måste en förnyad an-

sökan inlämnas till den forskningsetiska kommittén. Kommittén har hittills godkänt att forskarna inte behöver gå tillbaka till individerna och begära nytt samtycke för varje ny analys som ska göras. Tvillingregistrets chef frågar sig nu om det blir ändring på detta i och med tillkomsten av MFR:s nya etiska riktlinjer. Risken är att individerna oroar sig i onödan och att det blir ogörligt att genomföra studier av det här slaget. Istället för att begära nya medgivanden vore det bättre att tillämpa annonsering och opt out-principen, säger hon.

De flesta tycker att det nuvarande systemet med forskningsetiska kommittéer är bra. Men det finns ett uppdämt behov av att informera kommittémedlemmarna om vad genforskningen innebär. Då skulle diskussionerna kunde lyftas upp på en mer saklig nivå. En annan synpunkt går ut på att kommittéerna är överbelastade och därför ger inkonsekventa svar ibland (t ex när det gäller utformningen av informationsbrev till provgivare). Det finns också de som tycker att kommittéerna inte skulle behöva ägna tid åt att göra vetenskapliga bedömningar i de fall projekten redan granskats av något forskningsråd. Det finns vidare en misstanke inom industrin att de forskningsetiska kommittéerna tillämpar en ”dubbel standard”, dvs att de ställer lägre krav på rent akademiska projekt än på de studier där industrin finns med.

När det gäller frågan om vem som ska äga provet, t ex patienten själv, den behandlande eller provtagande läkaren eller den som förvaltar biobanken, finns ingen konsensus bland de intervjuade. Det finns också skilda åsikter om vem som ska ha hand om den eventuella kodnyckeln. De flesta anser att den bör finnas inom sjukvården eller på universitetet. Det skulle vara det bästa sättet att skydda individens integritet, t ex mot kommersiell exploatering. Men det finns också de som ogillar att kodnyckeln förvaras inom den offentliga sektorn. Enligt en av de intervjuade företagsrepresentanterna är folk mest rädda för att den känsliga informationen ska hamna hos någon myndighet.

Bland de intervjuade industriföreträdarna är det flera som tror att universitetsforskarna ofta har en lösare hållning till de etiska problemen än industriforskarna. Provmaterial skulle t ex användas ofta utan att patienterna tillfrågas och utan att informationen koder eller anonymiseras. Att det skulle förekomma något missbruk av informationen känner man dock inte till. Det är många akademiker, menar man också, som inte förstått hur reglerad och kontrollerad industrins verksamhet är. Det är många regelsystem och standards som i ett inledande skede tillämpas inom industrin och först senare införs på universitetet.

En annan synpunkt som framförts i flera intervjuer är att etikdebatten om biobankerna präglats av en hel del okunnighet. Ett exempel på detta är den av myndigheterna ibland framförda synpunkten att överföring av provmaterial till andra länder, t ex för diagnostik, borde förbjudas. För det första, menar kritikerna, finns det ett behov av att koncentrera den dyrbara DNA-analysen till stora, specialiserade laboratorier. Med hänsyn till skalfördelarna är det inte kostnadseffektivt att låta varje land i Europa bygga upp kapacitet att genomföra alla typer av rutinanalyser. För det andra är det informationen (kunskapen) som är det viktiga, och den sprids snabbt t ex via Internet. Därför vore det

helt verkningslöst att införa ett förbud mot att föra prover över nationsgränserna. Det kan konstateras att ett sådant förbud heller inte finns med i Socialstyrelsens lagförslag.

Ett annat tecken på okunskap är debattens ensidiga fokusering på gentestning. I själva verket kan analys av proteiner i många fall ge samma typ av information om bärande av anlag för ärftliga sjukdomar.⁴⁹ Därför finns det heller ingen anledning att ur etisk synvinkel skilja på gentestning och proteintestning. Hos myndigheterna har man insett detta, men i sjukvården verkar det som om resultat från proteinanalys i många fall inte behandlas på samma rigorösa sätt som genetisk information. Det är sannolikt att proteinanalys i framtiden kommer att få större betydelse, bland annat som ett resultat av de ökande satsningarna på proteomforskning. När det gäller forskning om sjukdomars uppkomst kan man exempelvis undersöka både gener och proteiner. Proteinanalys kan i många sammanhang vara att föredra, eftersom man då fångar upp summan av de genetiska och omgivningsrelaterade faktorerna.

Avslutningsvis kan konstateras att såväl industrins som universitetens företrädare efterlyser ett klart och tydligt regelverk för hanteringen av etikfrågorna kring biobank-er. Samtidigt finns det farhågor för att det framtida regelverket kan komma att bli alltför detaljerat och stelbent. Detta skulle i så fall kunna få negativa konsekvenser för möjligheterna att bedriva tillämpad genforskning i Sverige. Risken för detta illustreras bland annat av fallet Sangtec Medical. Om det dröjer alltför länge innan bolaget får ett tillfredsställande besked om vilka regler som gäller tvingas företaget söka akademiska samarbetspartners utomlands. Det skulle i så fall leda till att Sverige som nation går miste om viss forskning, och eventuellt också den industriella produktutveckling som skulle utgöra en naturlig fortsättning.

Biobanker och kliniska läkemedelsprövningar

Detta etikavsnitt avslutas med att regelverket för kliniska prövningar kommenteras utifrån ett biobanksperspektiv. Bakgrunden är den förväntade ökningen av läkemedelsindustrins intresse av att göra genetiska analyser i samband med kliniska studier. Det som driver utvecklingen här är farmakogenomiken. Man vill exempelvis kunna kartlägga hur läkemedels effekt och biverkningar varierar för olika grupper av patienter. En tänkbar konsekvens av den ökade farmakogenomiska kunskapen är att antalet patienter som ingår i stora randomiserade studier kan reduceras.

Hur man lägger upp och genomför kliniska studier i Sverige styrs av Läkemedelsverkets föreskrifter, som baserar sig på de internationella reglerna för Good Clinical Practice (GCP). GCP är en internationell etisk och vetenskaplig standard för utformning, genomförande och redovisning av undersökningar som innebär involvering av människor. GCP garanterar att de deltagande individernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande skyddas i enlighet med den så kallade Helsingforsdeklarationen (som

⁴⁹ Ett exempel på detta är Protein-C-bristtestning som används för diagnostisering av ventromboser i ben. Utfallet av detta test avgör om det behövs en livslång läkemedelsbehandling eller ej. Eftersom det handlar om en ärftlig sjukdom ger testresultatet information även om släktingar.

antagits av World Medical Association) och att de kliniska försöksdata som genereras är trovärdiga.

De första GCP-reglerna tillkom i USA i mitten av 1970-talet på initiativ av Food and Drug Administration. Det var en av flera komponenter i en omfattande uppsättning regelverk som med början i USA hade börjat växa fram i de industrialiserade länderna. Utvecklingen av lagar, bestämmelser och riktlinjer för rapportering och utvärdering av nya läkemedels säkerhet, kvalitet och effektivitet var särskilt dynamisk under 1960- och 1970-talen. De första nordiska GCP-riktlinjerna tillkom omkring 1990. Något år senare antogs liknande riktlinjer för EU. Därefter följde en rad andra länder, bland andra Japan, Canada och Australien.

Skillnader mellan de olika nationella regelverken medförde omfattande dubbelarbete både för myndigheterna och företagen. Det var mot den bakgrunden som myndigheterna och läkemedelsindustrins branschorganisationer i EU, USA och Japan 1990 bildade The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Denna organisation har ända sedan dess arbetat med internationell harmonisering av de olika regelverken som styr utvecklingen och registreringen av nya läkemedel. Hittills har 37 harmoniserade riktlinjer producerats och de håller nu på att implementeras i de tre regionerna (och i många andra länder som valt att anpassa sig till ICH). Ett av de mer betydelsefulla resultaten, som lett till förändringar i de nationella regelverken, är formuleringen av gemensamma GCP-riktlinjer från 1996.⁵⁰ Tillkomsten av dessa har underlättat för läkemedelsbolagen att genomföra kliniska prövningar vars resultat kan användas i många länder (ibland kan det dock behöva göras tilläggsstudier för att ta hänsyn till etniska faktorer, som t ex att metaboliseringen skiljer sig mellan olika folkgrupper).⁵¹

När man i samband med kliniska prövningar vill ta prover, t ex för genetisk analys, finns det anvisningar i GCP som måste följas. Man måste t ex redovisa i sin studieplan vilka variabler som ska analyseras och hur konfidentialitet ska garanteras. Den personal från företaget som ser patientdata måste skriva på ett sekretessavtal med kliniken och ha tillstånd av patienterna att få direkttillgång till journalerna. Det gäller bl a för de ”monitorer” som för läkemedelsföretagets (eller i förekommande fall för CRO-företagets) räkning har till uppgift att kontrollera överensstämmelsen mellan källdata (som t ex en laboratorie- eller biopsirapport) och de data som finns i patientformuläret, det så kallade Case Report Form.

GCP är inte det enda regelverket som påverkar användningen av prover i samband med kliniska prövningar. GLP (Good Laboratory Practice) ger anvisningar för den praktiska provhanteringen och analysarbetet. De etiska riktlinjerna för biobanker som utfärdats av MFR måste naturligtvis också följas.

⁵⁰ Dessa finns publicerade på ICH:s officiella hemsida: <http://www.ifpma.org.ich7.html> (2001-01-15)

⁵¹ Betydelsen av ICH för industrin beskrivs i rapporten ”The Value and Benefits of ICH to Industry”, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association, 2000. Rapporten kan laddas ner från ICH:s hemsida: <http://www.ifpma.org/pdfifpma/ValueBenefits.pdf>.

Enligt bedömning av expertis på kliniska prövningar, som intervjuats i denna studie, kommer den ökande användningen av prover och genetiska analyser inte att behöva leda till några väsentliga förändringar av själva GCP-riktlinjerna. Eventuella nyttillkommande problem, som inte täcks in av GCP hanteras i stället genom att tillsynsmyndigheten i sina föreskrifter hänvisar till andra kompletterande regelverk, som t ex MFR:s riktlinjer och, i framtiden, den kommande ”biobankslagen”.

För diagnostika och annan medicinsk teknik har det tidigare inte funnits samma stränga regelverk som för läkemedel. Säkerhetskraven har dock skärpts väsentligt under 1990-talet. Inom EU finns t ex ett särskilt direktiv för in-vitrodiagnostik. Numera kan företagen behöva genomföra kliniska prövningar för att få en ny produkt godkänd.

9. Kommersialisering av svenska vävnadsbanker: presentation av ett privat initiativ

I det här avsnittet redovisas planer på att skapa en nationell struktur för global kommersialisering av informationsinnehållet i de svenska sjukvårdsbaserade biobankerna. Initiativet har sin upprinnelse i ett projekt som drevs av Karolinska Innovations AB⁵² under 1997. Det uppmärksammades då, bl a av en patologiprofessor på KI, att stora samlingar av vävnadsprover hade försvunnit i samband med sjukhusnedläggelse. Man insåg att det inom svensk sjukvård fanns ett stort antal vävnadsbanker med potential att utgöra en unik resurs för medicinsk forskning och industriell produktutveckling. Det som ansågs göra situationen i Sverige unik var det strikta användandet av personnummer och förekomsten av nationella sjukdomsregister (som t ex det år 1958 inrättade Cancerregistret). Detta gör att varje prov lätt kan kopplas samman med annan kategoriserande och kompletterande information.

Idén att kommersialisera de svenska vävnadsbankerna kom så småningom att bollas över från Karolinska Innovations till en handfull personer verksamma i det malmö-baserade konsultföretaget Five plus Five Management AB. Flera av dessa personer har lång erfarenhet från svensk läkemedels- och bioteknikindustri.

Att man bad ett privat bolag att ta över och driva frågan vidare berodde bland annat på projektets känsliga natur. Det handlade ju om att utnyttja sjukhusens vävnadsprover för andra ändamål (dvs forskning) än de ursprungligen avsedda. Det fanns t ex en risk för debatt om ”gråzonsforskning” som man ville undvika. En förutsättning för att lyckas med projektet var, insåg man, att en positiv opinion skapades hos allmänheten och att politiker och andra viktiga intressenter gav sitt stöd. För att uppnå detta, och därmed skapa förutsättningar för ett optimalt utnyttjande av en värdefull svensk resurs, skulle det behöva utvecklas system och rutiner som garanterar att hanteringen av prov-

⁵² Karolinska Innovations AB är ett dotterbolag till KI vars uppgift är att initialt stödja institutets forskare och entreprenörer i kommersialisering av deras uppfinningar.

materialet och patientinformationen sker under ordnade och etiskt godtagbara former. Detta sker bäst i företagsform, ansåg man.

Five plus Five Management har alltså drivit projektet vidare, vilket bland annat inneburit omfattande diskussioner såväl med sjukvårdshuvudmän som potentiella användare inom läkemedels- och diagnostikindustrin. Ett första förslag till affärsupplägg presenterades för landstingen i Stockholm, Västra Götaland och Skåne, som var tänkta delägare i ett för ändamålet bildat bolag. Förslaget, som innebar att bolaget skulle få tillgång till vävnadsprover och tillhörande patientjournaler från landets regionsjukhus, avvisades dock, bland annat med hänvisning till patienternas integritet.⁵³

Ur den fortsatta processen har det nu vuxit fram ett modifierat förslag till struktur, som illustreras i figur 3. Tanken är att som ett första steg bilda bolaget Svenska Vävnadsprover AB ("SVA"). Sjukvårdshuvudmännen och Landstingsförbundet ska vara majoritetsägare, åtminstone under de fem första åren. SVA ska inte bygga upp någon egen fysisk biobank, utan genom samarbete med landstingen ansvara för att de prover som finns runt om i landet (t ex på de olika patologavdelningarna) DNA-sekvenseras, varefter analysdata och tillhörande klinisk information läggs in i bolagets databaser. Alla data som lagras ska vara "anonymiserade".⁵⁴ Själva laboratorie- och informationsbehandlingsarbetet behöver inte nödvändigtvis utföras av SVA, utan dessa tjänster kan köpas från fristående leverantörer. SVA:s viktigaste uppgift är istället att ta ansvar för och övervaka detta arbete. På sikt ska SVA kunna börsnoteras och därmed skapa ett ekonomiskt värde för landstingen.

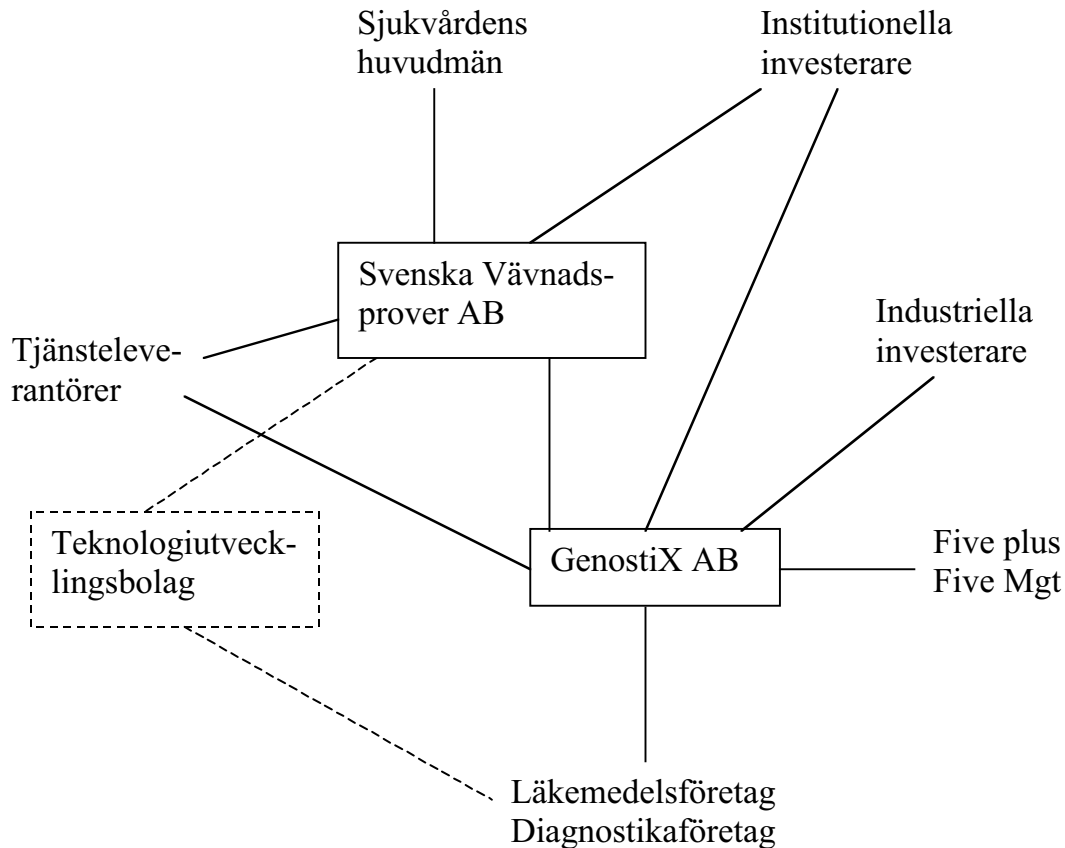
De kommersiella aktiviteterna ska skötas av ett privatägt företag, GenostiX AB, som får exklusiv rätt till den information som finns lagrad i SVA:s databaser. GenostiX ska ägas av bl a institutionella investerare, sverigebaserade företag inom läkemedels- och diagnostikbranscherna samt konsultföretaget Five plus Five Management.

Tanken är att GenostiX ska bygga upp resurser och system för att på ett säkert och integritetsskyddande sätt hantera och analysera den information som finns i SVA:s databaser. Dessa resurser ska sedan användas för att erbjuda kundpassade statistiska analyser för mätning och säkerställande av olika genetiska samband, t ex inom farmakogenomiken. Ambitionen är att GenostiX ska bli en ledande leverantör av biobanksbaserade analystjänster till den globala läkemedels- och diagnostikindustrin (totalmarknaden uppskattas till cirka 1,5 miljarder dollar). För detta ändamål ska bolaget också bygga upp en egen organisation för internationell marknadsföring, inklusive säljbolag i bland annat USA.

⁵³ Kritik mot förslaget framförs i tidningsartikeln "Han vill sälja din arvs massa. Aftonbladet avslöjar", *Aftonbladet*, 11 april 1999.

⁵⁴ Anonymisering i egentlig mening innebär att identifierande uppgifter tas bort. Här kan en återkoppling till det ursprungliga identifierbara materialet aldrig göras. Ett alternativ är kodifiering, vilket innebär att en kodnyckel kvarstår. Då kan man om behov uppstår göra en identifiering med hjälp av kodnyckeln. För en utredning av dessa begrepp, se Eriksson, S., "Informed consent and biobanks" (2001). I Hansson, M. G. (red.), *The Use of Human Biobanks*, Uppsala universitet.

Figur 3. Förslag till bolagsstruktur



På sikt tänker man sig att vid sidan om GenostiX bygga upp ett annat företag, som ska spela en aktiv roll i utvecklingen av nya teknologier som behövs inom läkemedels- och diagnostikaindustrin.

Det är förslagsställarnas övertygelse att de svenska sjukvårdsbaserade vävnadsbankerna utgör en värdefull och kommersialiserbar resurs. De menar emellertid att det behövs en storskalig, nationell satsning om Sverige på ett framgångsrikt sätt ska kunna exploatera denna geografiskt utspridda resurs på den starkt konkurrensutsatta internationella marknaden. En viktig fråga blir därför hur man ska få fram det riskkapital som behövs för att realisera en sådan satsning. Det finns finansiärer som är beredda att gå in, men de vill först se att den politiska processen är säkerställd.

Förslagställarna har vidare insett att det också finns viktiga frågor kring dispositions- och äganderätten samt hanteringen av provmaterial och information som måste lösas för att ett tillräckligt stöd från berörda intressenter ska kunna mobiliseras. I planerna på en förstudie, som syftar till att klarlägga förutsättningarna för etablering av ovan beskrivna struktur, ingår därför intervjuer med en rad representanter för politiska partier, myndigheter, vårdsystemet och olika opinionsbildande organisationer. Hur allmänheten resonerar kring etiska frågeställningar ska studeras genom fokusgrupper.

För att förankra och skapa konsensus kring den föreslagna modellen har diskussioner förts med flera viktiga aktörer, framför allt de tre stora landstingen (Stockholm, Västra Götaland och Skåne), Landstingsförbundet, Socialstyrelsen och ett flertal riksdagsmän. Responsen har, enligt den intervjuade representanten för Five plus Five Management, varit positiv och tyder på att den föreslagna modellen väl tillgodoser de krav och förväntningar som förts fram av olika intressenter. Processen rör sig dock endast långsamt framåt. För närvarande förs diskussionerna framför allt med Region Skåne. Bolagets uppfattning är dock att det krävs ett större samlat grepp om projektet ska bli lönsamt.

Kommentar

Mot bakgrund av det potentiella värde för den tillämpade genomikforskningen som de svenska biobankerna representerar, är det ett vällovt initiativ som tagits. Om en satsning av det här slaget lyckas skulle den kunna få positiva effekter både för bioteknikindustrins utveckling och den medicinska forskningen. Förslaget bör därför tas på allvar och därmed också utsättas för en kritisk granskning. Förslaget väcker ett antal viktiga frågeställningar som bör penetreras innan man tar ställning till om den skisserade strukturen är den bästa lösningen eller om det behöver göras ytterligare modifieringar – eller om idén i sina huvuddrag kanske till och med bör förkastas. Här ska inte göras någon uttömmande analys av förslaget, men däremot ska några frågor som en seriös granskning bör omfatta lyftas fram.

Enligt förslaget ska det bolag som ska producera och sälja tjänster (GenostiX AB) ha ensamrätt att utnyttja de databaser som finns uppbyggda hos SVA. Det är naturligt för bolaget att vilja ha exklusivitet, eftersom det måste göra stora investeringar, som ägarna vill ha avkastning på. Denna del av förslaget kan säkert av många uppfattas som kontroversiellt, eftersom det innebär att andra som vill kommersialisera data-materialet därmed stängs ute. Konsekvenserna av detta inslag i strukturen bör analyseras och diskuteras ytterligare.

En väsentlig svaghet med förslaget är att de kommersiella analyserna är tänkta att baseras enbart på de data som finns lagrade hos SVA. Själva vävnadsproverna ska man alltså inte ha tillgång till. Frågan är om detta är en realistisk affärsidé. Det finns enormt mycket genetisk information som kan utvinnas ur vävnadsmaterialet. Hur mycket av den potentiellt intressanta informationen kan man på förhand ta fram och lagra? Är det så att många av de forskningsfrågor som kunderna inom läkemedels- och diagnostika-industrin kommer att vara intresserade av i framtiden kräver att man gör nya undersökningar på materialet? Inte minst den snabba kunskaps- och teknikutvecklingen inom genomikens område tyder på att så är fallet.

För det tredje kan man väcka frågan om vilka biobanker som ska utgöra basen för verksamheten. Förslaget, som det ser ut idag, tar sikte på de sjukvårdsbaserade provsamlingarna. Som framgått tidigare i denna rapport är åtminstone läkemedelsindustrin mer intresserad av de forskningsbaserade biobankerna. Om ambitionen är att skapa en

internationellt slagkraftig företagsstruktur, borde man då inte se till att även dessa biobanker, åtminstone i en eller annan utsträckning, blir tillgängliga för kommersialisering? Hur detta i så fall ska gå till är något som behöver utredas ytterligare.

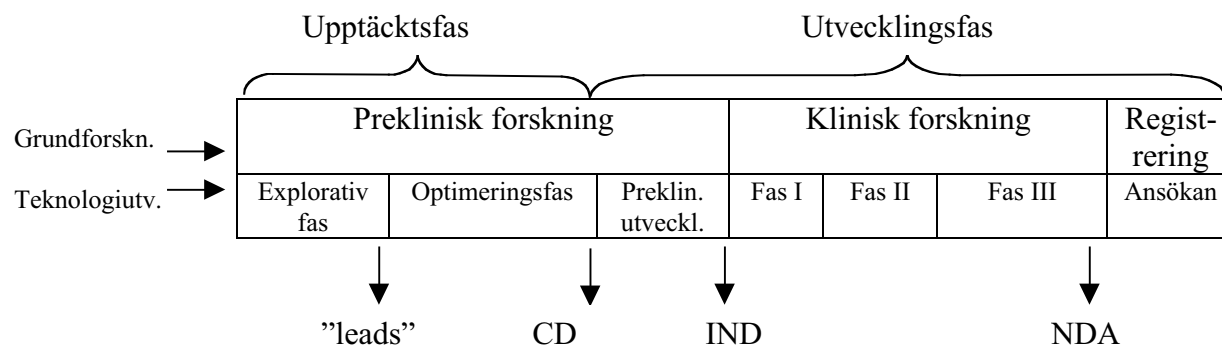
Dessa korta kommentarer har syftat till att i konstruktiv anda lyfta fram några aspekter på förslaget som bör diskuteras vidare. Det är, enligt författarens bedömning, sannolikt att upplägget behöver vidareutvecklas för att det ska få en bred acceptans och bli realiserbart.

10. Avslutande diskussion

Som beskrivits tidigare i det här kapitlet kommer biobanker och annat humanbiologiskt material att få ökad betydelse för den medicinska forskningen. De kunskaper som exempelvis den molekylära genetiken och epidemiologin genererar avseende de grundläggande biologiska mekanismerna bakom olika sjukdomar ger möjligheter att utveckla nya produkter för diagnostik och terapi. Biobanker kan med andra ord förväntas spela en allt viktigare roll i den forskning som lägger grunden för läkemedels- och diagnostikindustrins produktutveckling. Mycket av denna forskning utförs på universiteten. Som givits exempel på tidigare blir det allt vanligare att de kliniskt inriktade forskarna intresserar sig för de genetiska faktorernas betydelse. Den kunskap som därmed genereras har hög relevans för industrin. Det är också därför som en stor och sannolikt växande andel av den tillämpade genomik- och proteomikforskningen äger rum i industrins laboratorier. Molekylärbiologin har således under de senaste fem åren kommit att spela en allt viktigare roll framför allt i det explorativa forskningsarbetet som ingår i läkemedelsutvecklingens upptäcktsfas (se figur 4). Syftet är att identifiera biologiska angreppspunkter och substanser som binder till dessa måltavlor. Även i den efterföljande optimeringsfasen, som leder fram till valet av en läkemedelskandidat, används numera molekylärbiologiska metoder i stor utsträckning.

Figur 4. Läkemedelsutvecklingens faser

Källa: Bearbetning av modeller i Medivirs och Karo Bios årsredovisningar för 1999.



CD = Candidate Drug

IND = Investigational New Drug

NDA = New Drug Application

Många av de stora läkemedelsföretagen har alltså byggt ut sina prekliniska forskningsorganisationer med resurser för genomik, bioinformatik och andra nya teknologiska plattformar. Samtidigt går trenden mot ökad "outsourcing" av den explorativa forskningen. Det handlar om samarbete både med universitetsforskare och bioteknikföretag. De senare har som ett resultat av den snabba kunskapsutvecklingen och läkemedelsindustrins förändrade forskningsstrategier kommit att få en allt viktigare roll i läkemedelsutvecklingen. Framför allt i USA, men även i Europa, finns det flera bioteknikföretag som byggt upp betydande resurser för genomikforskning. Samma utveckling kan nu skönjas inom proteomiken. Kostnaderna för att bedriva sådan här forskning är höga. Det är sannolikt detta som i kombination med den stora kommersiella potentialen och den ökade tillgången på bioteknikintresserat riskkapital förklarar varför forskningen i så stor utsträckning kommit att bedrivas inom industrin.

Sverige släpar efter i denna utveckling. De stora läkemedelsföretagen, AstraZeneca och Pharmacia, har visserligen sedan flera år inkorporerat molekylärbiologin i sina forskningsstrategier.⁵⁵ Det finns också flera läkemedelsutvecklande bioteknikföretag som skaffat sig stark ställning på den internationella marknaden för forskningsuppdrag och produktlicenser. Men som tidigare konstaterats har genomikföretagen i huvudsak lyst med sin frånvaro. Det finns idag ett embryo till industri bestående av Gemini Genomics, UmanGenomics, Arexis och kanske några till. På diagnostikasidan finns Sangtec Medical.

Det har också konstaterats att Sverige synes erbjuda utomordentligt goda förutsättningar att bedriva den typ av medicinsk forskning där biobanker används. Det handlar då inte bara om det värde som ligger i själva biobankerna utan om hela det övriga komplex bestående av sjukvårdssystemet, forskningstraditionen, personnumren mm som stödjer forskningens genomförande. En ur näringspolitisk synvinkel viktig fråga är hur Sverige som nation ska kunna dra nytta av dessa fördelar. Det handlar dels om hur relevanta forskningssatsningar ska komma till stånd, dels om hur resultaten ska kunna tillämpas i det industriella utvecklingsarbetet, och därmed vidareförädlas till kommersiella produkter. Det sistnämnda är i allmänhet en förutsättning för att forskningsresultaten ska komma samhället till godo. Om vidareförädlingen dessutom tas om hand av svenska företag får detta också positiva effekter på den industriella utvecklingen och tillväxten i landet. Biotekniken i vid bemärkelse är utan tvekan en framtidsbransch, och dessutom av högteknologisk karaktär. I ett långsiktigt perspektiv är det därför angeläget att Sverige, i egenskap av avancerat industriland, tar vara på möjligheten att bygga upp en internationellt slagkraftig bioteknikindustri. Den industriella användningen av biobanker och därtill kopplade forskningsresurser kan vara ett av flera medel för att nå ett sådant mål.

⁵⁵ Som illustration kan nämnas att Astra Hässle i mitten av 1990-talet hade fem anställda på den molekylärbiologiska avdelningen. Genom köpet av det umeåbaserade bioteknikföretaget Symbicom något år senare ökade den sammanlagda personalstyrkan till cirka tjugo. Idag finns vid AstraZeneca R&D Mölndal en molekylärbiologisk avdelning med ett sextiotal anställda. Utvecklingen har varit likartad på andra större forskningsenheter inom koncernen.

Det har i den inledande fasen av denna delstudie gjorts en översiktlig kartläggning av den industriella biobanksanvändningen i Sverige. När arbetet nu går vidare kommer det som ett nästa steg att inriktas på formerna för industrins medverkan i och exploatering av den forskning som baseras på biobanker. En rad relaterade frågeställningar kan identifieras: Vilka samverkansformer finns mellan industrin å ena sidan och forskningen och sjukvården å den andra? Vad har dessa för för- respektive nackdelar ur de olika intressenternas perspektiv? Vilka specifika lösningar finns, eller kan utvecklas, för att hantera de problem, av t ex etisk eller juridisk karaktär, som är förknippade med biobankers användning i industriella sammanhang? Hur ska regelverket anpassas så att det inte lägger onödiga hinder i vägen för etablering av effektiva samverkansformer? Hur ska biobanksverksamheten inom sjukvården och universiteten organiseras för att underlätta industrisamarbetet, utan att detta får negativa konsekvenser som är oacceptabla t ex för samhället och de enskilda medborgarna?

Dessa frågor kommer alltså att finnas med när det i nästa etapp görs mer ingående studier av några specifika fall. Den nu påbörjade kommersialiseringen av Medicinska Biobanken i Umeå, via UmanGenomics, är en intressant satsning som vi avser att inkludera i det fortsatta arbetet. Det kan exempelvis vara intressant att jämföra umeå-fallet med utvecklingen på Island. Liksom i Västerbotten har man där bildat ett genetikföretag, deCODE Genetics, för att exploatera populationsbaserade genetiska och kliniska data som härrör från en relativt homogen befolkning. Upplägget av den kommersiella satsningen och samarbetet med universitet och sjukvård skiljer sig dock på väsentliga punkter (som t ex finansiering och styrning av bolaget, sättet att överföra provmaterial och information, etc). Det kan finnas andra exempel på kommersiella satsningar, i Sverige eller utomlands, som det kan finnas anledning att studera i sammanhanget. En sådan kandidat är brittiska Oxagen. Liksom för de två föregående bolagen bygger affärsmodellen på utnyttjande av externa biobanker. Ytterligare ett annat potentiellt studieobjekt är likaledes brittiska Gemini Genomics, som ju numera har ett dotterbolag i Sverige.

Med tanke på den valda inriktningen på de fortsatta studierna ska avsnittet avslutas med några korta framåtblickande kommentarer kring etikfrågorna och de olika samarbetsformerna.

Den industriella biobanksanvändningen och etiken

Det är uppenbart att etikfrågornas hantering är en viktig aspekt på samarbetet mellan industrin och forskarna. Det handlar kanske framför allt om hur man skyddar den enskilda provgivarens integritet och övriga intressen. Det är t ex viktigt att känslig information kopplad till proverna inte kommer i orätta händer och missbrukas. Som exempel på detta kan man tänka sig att kunskapen om att en viss individ har anlag för en ärftlig sjukdom sprids, exempelvis till arbetsgivare eller försäkringsbolag. Vidare är det viktigt att givarna kan påverka hur och för vilka ändamål proverna får användas. Riskerna uppfattas av många som särskilt stora i de fall där företag på ett eller annat sätt är involverade i forskningen. De kommersiella intressen som företagen represen-

terar anses öka risken för missbruk av informationen. Det finns inget som tyder på att något missbruk skulle ha förekommit i Sverige. Men själva oron som kan finnas är tillräcklig för att motivera att de här riskerna beaktas, både när man utformar regelverket och utvecklar samarbetsformerna mellan industrin och de biobanksförvaltande sjukvårds- och forskningsinstitutionerna.

Den vanligaste samarbetsformen hittills, åtminstone i Sverige, är att företagen stödjer och eventuellt aktivt deltar i akademiska forskningsprojekt där biobanker används. Det viktiga för företagen är att få tillgång till de kunskaper som projekten resulterar i (t ex ökad förståelse för vilka gener som är inblandade i ett visst sjukdomsförlopp). Ibland vill de också kunna patentera resultaten. De nyvunna kunskaperna används sedan i företagens egna tillämpade forsknings- och utvecklingsaktiviteter. Den här typen av samarbete mellan industri och akademi har långa traditioner och förefaller att fungera väl. Det finns egentligen inget som tyder på att hanteringen av de etiska frågorna ska behöva lägga några hinder i vägen – under förutsättning att regelverket inte blir alltför restriktivt. Det företagen och forskarna framför allt är rädda för är att kraven på inhämtande av förnyat informerat samtycke ska drivas alltför långt. Om ändamålet som samtycket omfattar måste preciseras alltför snävt, blir det i praktiken svårt att utnyttja insamlade prover i nya undersökningar (det ligger i forskningens natur att det framtida användningsbehovet är svårt att förutsäga).

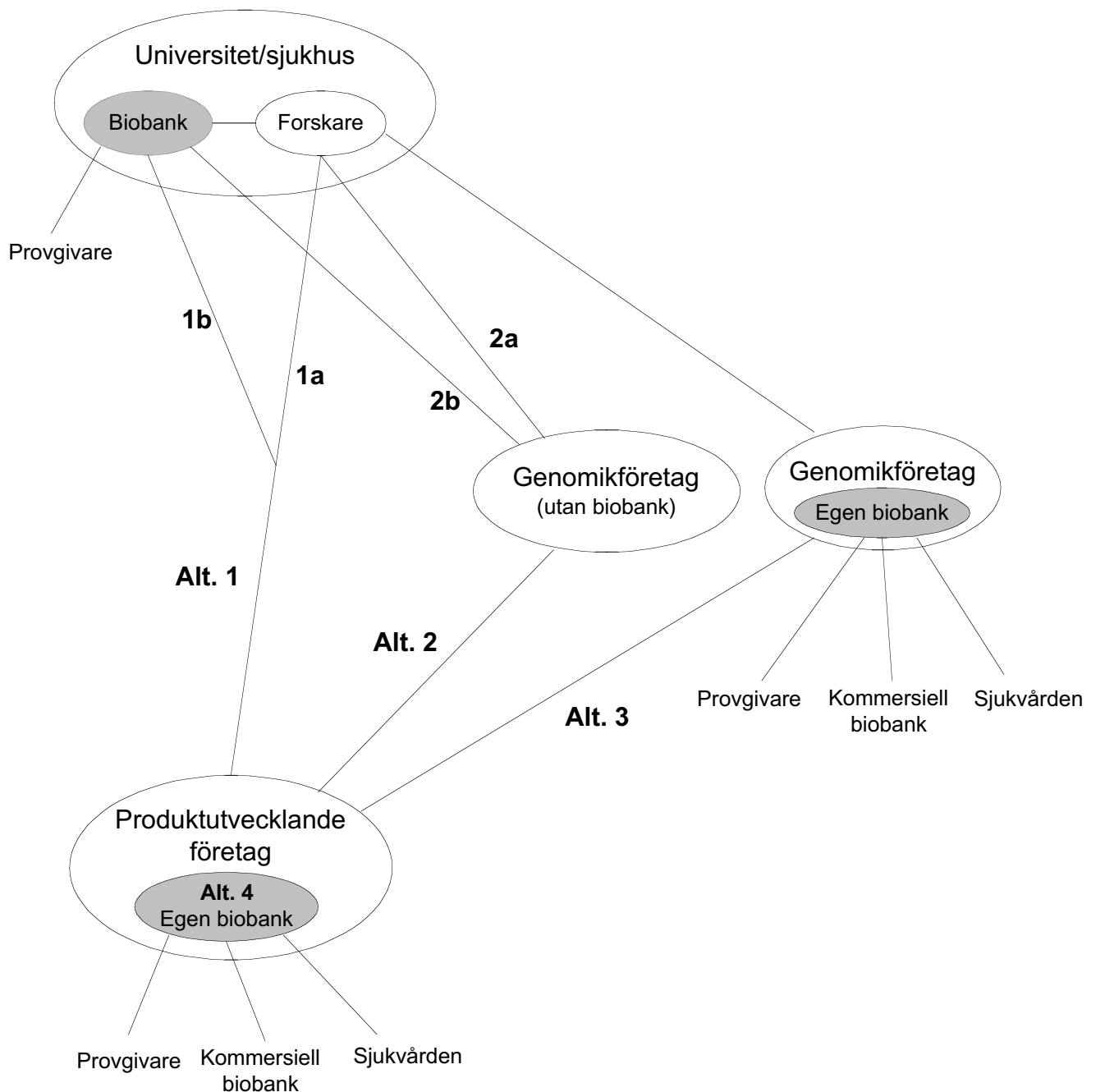
Från industrins sida är man angelägen om att etikfrågorna ska hanteras på ett för allmänheten och myndigheterna acceptabelt sätt. Företagen vill inte riskera att få dålig publicitet. Det skulle bland annat kunna försvåra möjligheterna att få till stånd fruktbarande samarbete med universiteten, vilket de är starkt beroende av. Det är flera av de intervjuade personerna som menar att det behövs någon form av organisatorisk ”mellanhand” mellan den produktutvecklande industrin och de enheter inom universiteten och sjukvården som förvaltar biobankerna. Denna mellanhand skulle t ex på uppdragsbasis utföra forskningsuppgifter som industriföretagen är intresserade av. De senare skulle sålunda mot betalning kunna få del av den information som kan utvinnas ur biobanksmaterialet. Och detta skulle ske utan att företaget behöver komma i direktkontakt med själva biobanken. All provhantering skulle alltså skötas av mellanhanden, vilket skulle garantera att ingen sekretessbelagd information kommer i orätta händer. UmanGenomics har av flera sagesmän nämnts som en tänkbar modell för hur en sådan mellanhand skulle kunna se ut och fungera. Den föreslagna strukturen för kommersialisering av svenska vävnadsbanker, som beskrevs ovan, innehåller faktiskt två olika mellanhänder (se figur 3). Förslaget har bland annat utformats med hänsyn till behovet att skydda patienternas integritet i samband med användning av biobanker.

Olika kommersialiseringarformer: några alternativ

Tanken på någon form av mellanhand är tilltalande. Förutom möjligheten att hantera de etiska problemen på ett bra sätt finns det andra potentiella fördelar med en sådan lösning, i jämförelse med direkt samarbete mellan universitetsforskare och produktutvecklande företag. Det kan t ex vara lättare att inom en separat affärsdrivande enhet

finansiera och bygga upp den kompetens och de resurser som krävs för att tillmötesgå industrins/kundernas krav och önskemål på ett effektivt sätt. Därmed blir det också möjligt att använda biobanken för kommersiella ändamål utan att störa den ordinarie verksamheten inom den förvaltande enheten.

Figur 5. Olika former för kommersialisering av biobanker



I figur 5 illustreras några alternativa sätt på vilket biobanker kommer till användning för industriella ändamål. Alternativ 1 är det traditionella, direkta samarbetet mellan ett produktutvecklande företag, t ex ett läkemedelsbolag, och ett universitet eller universitetssjukhus. Det typiska mönstret för svensk del är att det är universitetsforskarna som förfogar över provmaterialet, utför det mesta av arbetet och sedan delar med sig av resultatet till företaget (alt. 1a). Det kan dock förekomma att själva DNA-analysen bekostas och utförs av företaget. Alternativ 1b är en variant som innebär att företaget inom ramen för forskningssamarbetet får tillgång till provmaterial som sedan används i företagsinterna FoU-aktiviteter.

Vissa av genomikföretagen fungerar som en form av mellanhand. De i Sverige verk-samma företagen har inga egna biobanker. Det numera uppköpta Eurona Medical, liksom det nystartade Arexis, illustrerar alternativ 2a, dvs att bolaget får tillgång till biobanksbaserade forskningsresultat och eventuellt också prover via samarbete med forskare. Dessa resurser vidareförädlas till ny kunskap, som sedan säljs till läke-medels- och diagnostikaindustrin. UmanGenomics arbetar på samma sätt inom affärsområdet sällsynta sjukdomar. Men UmanGenomics illustrerar också alternativ 2b. Det innebär att genomikföretaget får tillgång till prover ur en biobank för utnyttjande i egna projekt, som utförs utan att universitetsforskarna är direkt involverade. När UmanGenomics får uppdrag, t ex från läkemedelsföretag, kan man använda sig av den Medicinska Biobanken, som bolaget ju fått exklusiv rätt att kommersialisera.

Isländska deCODE Genetics har, såvitt man kan förstå, heller ingen egen biobank. Företaget samarbetar på projektbasis med isländska läkare som har patienter och som hjälper till med att ta fram klinisk information och förse företaget med prover för DNA-analys. De senare tas endast på patienter som givit sitt samtycke.⁵⁶

Brittiska Oxagen Ltd., som 1997 knoppades av från Oxford University, är ytterligare ett exempel på ett välkänt genomikföretag som baserar sin verksamhet på nära samarbete med kliniska forskare (i Storbritannien och på den europeiska kontinenten). Det är forskarna som låter samla in proverna, vilka sedan förblir i offentlig ”ägo” trots att de överförs till och används av bolaget.⁵⁷

Framingham Genomic Medicine är ett intressant exempel från USA. Detta forskningsbolag bildades i maj 2000 med Boston University som ägare av 20 procent. Avsikten var att kommersialisera data och prover som samlats in inom ramen för den välkända Framingham Heart Study. Denna studie, som startades av NIH redan 1948 men sedan 1970-talet drivs av Boston University, omfattar över 10.000 försökspersoner. Sedan tio år tillbaka håller forskarna på att bygga upp en större biobank bestående av blod- och vävnadsprover.⁵⁸ Kommersialiseringsförsöket har dock misslyckats i denna form. Till följd av en intensiv debatt kring de etiska frågorna beslöt Boston University och

⁵⁶ På hemsidan (<http://www.decode.com>) skriver företaget: "...DNA samples...which deCODE obtains only from consenting donors under the strictest conditions of anonymity" (2000-11-20).

⁵⁷ Se Oxagens hemsida <http://www.oxagen.co.uk> (2000-11-20).

⁵⁸ "Genomics company formed from Framingham heart study", *Nature Biotechnology*, Vol. 18, augusti 2000, s. 818.

medfinansiären National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) att inte ge företaget tillgång till studiens data. Därmed omöjliggjordes den ursprungliga affärsidén och företaget kommer som en konsekvens därav att avvecklas. Universitetets och NHLBI:s beslut motiveras med att man inte lyckats hitta någon lösning på konflikten mellan företagets behov av att få exklusiv tillgång till data och forskarsamhällets behov av att ha omedelbar tillgång till resultaten. Universitetet kommer nu istället att pröva andra vägar att få fram de pengar som krävs för att analysera de stora mängder data som Framingham-studien genererat, dock ännu inte i digital form.⁵⁹

Det finns också, vilket alternativ 3 illustrerar, genomikföretag som förfogar över egna biobanker. Hur de får tag på proverna varierar. En möjlighet är att direkt vända sig till sjuka och friska människor. Ett exempel på detta är amerikanska DNA Sciences som använder sig av Internet (www.dna.com) för att rekrytera provgivare.⁶⁰ Prover kan också köpas från företag som samlar in och säljer prover på kommersiell basis. En tredje möjlighet är att få eller köpa prover från sjukhus. I USA har, exempelvis, ett nystartat genomikföretag, Ardais, träffat avtal med två universitetssjukhus om att få vävnad som blir över efter kirurgiska ingrepp, biopsier och obduktioner.⁶¹ Provmaterialet i de av Ardais uppbyggda biobankerna, som fysiskt ska lokaliseras till sjukhusen, ska tillsammans med klinisk information säljas på kommersiella villkor till företag och till självkostnadspris till akademiska forskare. Bolagets mål är att uppnå den här typen av avtal med sammanlagt ett tjugotal sjukhus. Man kan om man vill se den här samarbetsformen som ett sätt för sjukhusen att bygga upp en slags privatiserad, eller ”outsourcad”, biobanksverksamhet. Enligt vad vi nyligen hört från folk inom branschen lär dock Ardais ha övergivit planerna att införskaffa prover på det här viset.

Även om den här senare kategorin genomikföretag inte har som huvudstrategi att använda universitetens biobanker kan de naturligtvis ha annat samarbete med akademiska forskare.

Det fjärde alternativet är att läkemedels- eller diagnostikaföretaget, liksom föregående kategori, bygger upp egna biobanker. Åtminstone några av de stora läkemedelsföretagen har gjort detta – dock inte i Sverige, annat än i mycket begränsad utsträckning.

Vad den här senaste diskussionen visat är att kommersialiseringen av biobanker kan ske på en rad olika sätt. Alla har sina för- respektive nackdelar sett ur de olika intressenternas perspektiv. Det fortsatta arbetet kommer som redan framgått att i första hand fokuseras på ”mellanhandslösningarna” (dvs alternativ 2 i figur 5). Att döma av redan tagna initiativ och den pågående diskussionen inom svensk industri och akademi förefaller denna typ av indirekt samarbete att växa fram som ett viktigt komplement (kanske i vissa fall substitut) till det traditionella, direkta samarbetet. Det kan mycket väl vara så att skapandet av ett eller flera internationellt starka genomikföretag är nöd-

⁵⁹ ”Framingham Genomics Medicine to Disband after Denial of Heart Data” (artikel publicerad den 29 december 2000 på sajten <http://www.genomeweb.com/articles>)

⁶⁰ ”DNA Donation Site Draws a Crowd”, *Science*, Vol. 290, 6 Oktober 2000, s. 7.

⁶¹ ”Teaching hospitals to share tissue with industry”, *Nature Medicine*, Vol. 6, Nr. 10, oktober 2000, s. 1072.

vändigt om Sverige ska kunna dra ordentlig nytta av sina goda förutsättningar att bedriva biobanksbaserad forskning och utveckling.

INTERVJUGUIDE – FÖRETAG

1. Hur utnyttjas biobanker idag? (eller har utnyttjats tidigare)

- Förfogar företaget över egna biobanker? Vilka?
- Med vilka externa biobanker finns avtal?
- Med vilka övriga (externa) biobanker finns kontakter/samarbete?
- Beskriv för respektive biobank hur utnyttjandet har gått till, t ex
 - Vilket slags provmaterial har använts? Omfattning? Ändamål?
 - Vilken kompletterande information har funnits/använts?
 - Har det förekommit samarbete med universitetsforskare?
 - Har det förekommit samarbete med andra företag?
 - Hur har provmaterialet använts? Vad är resultatet?
 - Hur har företaget kunnat använda resultatet? (produktutveckling...?)
 - Etc, etc...
- Hur har de etiska frågorna hanterats? T ex:
 - Hur har samtycke inhämtats?
 - Har godkännande från FEK inhämtats för varje nytt projekt?
 - Har materialet kodats/avidentifierats? Hur hanteras kodnyckeln?
 - Hur har kompletterande information inhämtats? (pat. journal, direkt...)
- Utnyttjas även utländska biobanker? (egna resp. externa)

2. Vad har företaget för framtidsplaner och/eller visioner avseende utnyttjande av biobanker?

3. Vilka effekter kan biobankers utnyttjande ha på företaget?

T ex konkurrenskraft, tillväxtpöjligheter...(försök levandegöra!)

4. Hur ser företaget på det kommersiella utnyttjandet av biobanker?

- Generella problem? (+ möjligheter. jfr frågorna 2 och 3)
- Hur unika är de svenska biobankerna? Jämför med utländska.
- Önskemål vad gäller reglering/lagstiftning?
- Syn på hanteringen/driften av svenska biobanker?
- Syn på samarbetet med biobanker/forskare? (svenska vs. utländska banker)

5. Vilken betydelse kan biobankernas kommersiella utnyttjande ha för den industriella utvecklingen i Sverige?

Ex etablering av nya företag
ökad konkurrenskraft för existerande företag
utländska företag som etablerar verksamhet i Sverige

6. Känner ni till andra svenska företag som på något sätt är (eller borde känna sig) berörda av de svenska biobankernas kommersiella utnyttjande?

INTERVJUGUIDE – FORSKARE

1. Vilka biobanker finns på den aktuella enheten?

2. Hur ser resp. biobank ut?

- Typ av prover, antal, syfte, information till patienter vid insamling/lagring, system för förvaring, kodning och registrering, kvalitetssäkring...
- Vilka patientuppgifter finns?
- Hur är verksamheten organiserad? (ansvar, ledning...)

3. På vilket sätt används biobankerna för kvalitetskontroll och utveckling av analysmetoder?

4. På vilket sätt används biobankerna för forskning?

- Av vem?
- På vilka villkor?
- Hur har de etiska frågorna hanterats (vid gjorda uttag)? T ex:
 - Hur har samtycke inhämtats? (spec. vid nytt ändamål)
 - Har godkännande från FEK inhämtats för varje nytt projekt?
 - Har materialet kodats/avidentifierats? Hur hanteras kodnyckeln?
 - Vilken kompletterande information har inhämtats? (pat. journal, direkt...)
- Vilka resultat har kommit fram? Hur har de utnyttjats?
- Finns det samarbete med företag?

5. På vilket sätt används biobankerna för kommersiella ändamål?

- Vilka företag har använt sig av provmaterial?
- Hur har det gått till? Vilka regler och policier tillämpas?
- På vilka villkor? Hur ser eventuella avtal ut?
- Hur har de etiska frågorna hanterats? (se delfrågor ovan)
- Har företaget samarbete med forskare? Hur fungerar detta?
- Vad är resultatet? Hur har detta utnyttjats?

6. Med vilka andra företag finns/har funnits kontakter?

7. Hur ser man på det kommersiella utnyttjandet av biobanker?

- Problem resp. möjligheter?
- Synpunkter på reglering/lagstiftning?
- Kan det bidra till att förbättra vården (på det egna sjukhuset resp. generellt)?
- Betydelse för den industriella utvecklingen i Sverige?

8. Vad finns det för framtidsplaner och visioner för biobankerna?

T ex, organisation/ledning, utnyttjande för forskning/kommersiella ändamål...

PERSONLIGA INTERVJUER

Industrin

Per-Gunnar Bengtsson, biobanksansvarig, Pharmacia & Upjohn Diagnostics
Jan Brundell, vice VD, Sangtec Medical
Mats Inganäs, staff scientist, Amersham Pharmacia Biotech
Ann-Cathrine Jönsson-Rylander, associate director cell biology and biochemistry,
AstraZeneca R&D Mölndal
Johan Kördel, project portfolio director metabolic diseases research, Pharmacia &
Upjohn
Gunnar Olsson, director cardiovascular management & strategies clinical R&D,
AstraZeneca R&D Mölndal
Sune Rosell, VD, UmanGenomics
Torbjörn Schröder, vice VD, Eurona Medical
Vidar Wendel-Hansen, VD, Arexis

Universitet/sjukvård

Gunnar Bjursell, professor i molekylär biologi, Göteborgs universitet
Nils Conradi, verksamhetschef, avdelningen för patologi, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset
Göran Hallmans, professor i näringsforskning vid Umeå universitet och chef för
Medicinska Biobanken, Västerbottens läns landsting
Gerd Johansson, kvalitets- och informationsansvarig för Medicinska Biobanken,
Västerbottens läns landsting
Hans Lithell, professor i geriatrik, Uppsala universitet
Stefan Lohmander, professor i ortopedi, Lunds universitet
Nancy Pedersen, professor i medicinsk epidemiologi och föreståndare för
Tvillingregistret, Karolinska Institutet
Christer Sundström, verksamhetschef, avdelningen för patologi, Akademiska sjukhuset
i Uppsala

Övriga

Torbjörn L. Möller, konsult, Five plus Five Management
Berit Westberg, konsult (tidigare AstraZeneca i Mölndal)

ANVÄNDNINGEN AV BIOBANKER I NÅGRA SVERIGEBASERADE FÖRETAG

A. Etablerade läkemedelsföretag

AstraZeneca

Följande redogörelse hänför sig huvudsakligen till AstraZenecas verksamhet i Mölndal, där koncernens största forskningsenhet i Sverige finns. Forskningen är där inriktad mot kardiovaskulära och gastrointestinala sjukdomar. Forskning inom andra områden sker företrädesvis i England och USA. Användningen av biobanker kan i dessa länder vara olik den som gäller för hjärta/kärl och mage/tarm.

AstraZeneca R&D Mölndal, som är enhetens officiella namn, har inga egna biobanker utan använder sig enbart av biobanker inom ramen för forskningsprojekt som bedrivs i samarbete med universitetsforskare. Det är dessa som har tillgång till biologiskt material (oftast i form av blodprover) och klinisk information. Projekten är vanligtvis internationella och består av samverkande forskargrupper från flera olika länder. För närvarande är AstraZeneca involverat i uppskattningsvis ett tiotal projekt av det här slaget. I några fall finns det svenska akademiska forskare som deltar.

Projektet är av två slag, det ena i tidig explorativ forskningsfas, det andra i sen klinisk fas:

1. Studier som syftar till att hitta predisponerande gener ("susceptibility genes"), som utgör riskfaktorer för sjukdomar (t ex åderförkalkning), och att sedan identifiera målproteiner som kan tas som utgångspunkt för läkemedelsutveckling.
2. Farmakogenomiska studier som går ut på att identifiera "genetiska signaturer" som är relaterade till vissa existerande läkemedels effekt eller biverkningar.

Det är den första typen som dominerar för AstraZenecas del. Som exempel kan nämnas att AstraZeneca har samarbete med ett kanadensiskt universitet som i sin tur samverkar med andra forskare runt om i hela världen. Projektet är av epidemiologisk karaktär och handlar om att samla in information om hjärtinfarktpatienter som representerar olika etniska grupper. AstraZeneca hoppas att genom det här projektet få en bättre förståelse för samspelet mellan olika genetiska och omgivningsrelaterade faktorer. Som ett resultat av genomkartläggningen kommer det sannolikt att bli fler sådana här studier i framtiden.

Det är som regel nyskapade, studiespecifika biobanker som används i de projekt som AstraZeneca medverkar i. Det vill säga provmaterialet, och därtill kopplad klinisk information, samlas in av de samverkande universitetsforskarna inom ramen för det aktuella projektet.

AstraZeneca har i den mölndalsbaserade forskningen inte så stort intresse av att använda äldre, befintliga biobanker, t ex sådana som finns på patologavdelningar. Det beror framför allt på den terapeutiska inriktningen. I Mölndal arbetar man framför allt med utveckling av läkemedel mot komplexa, multigenetiska sjukdomar inom hjärtkärl och mage-tarm. Miljöförändringar över tiden gör att den kliniska informationen riskerar att bli föråldrad. Därför är det inte säkert att de samband man hittar med hjälp av det befintliga materialet är relevanta för dagens situation. Vilka gener som är kritiska för sjukdomens utveckling kan t ex ha förändrats.⁶² (Det bör påpekas att inom andra terapeutiska områden, som t ex cancer, kan patologproverna vara av större potentiellt intresse för läkemedelsföretag.)

Pharmacia & Upjohn

Liksom inom AstraZeneca används biobanker inom två olika delar av forskningsorganisationen för läkemedel: ”Discovery” och ”Clinical research”. Här avhandlas enbart den förra typen av verksamhet. Den forskning som bedrivs i Sverige är huvudsakligen inriktad mot metaboliska sjukdomar (typ diabetes och fetma).

Inom den svenska delen av bolaget har man inga egna biobanker, utan i likhet med AstraZeneca har man istället valt att samarbeta med universitetsforskare. Dessa har i sina frysar eget insamlat material, som härrör från tidigare forskning, eller samlar in nya prover i samband med studien. När det gäller användningen av biobanker har Pharmacia & Upjohn (i fortsättningen kallat ”Pharmacia”) än så länge samarbete enbart med några få forskargrupper vid Karolinska Institutet (KI).⁶³ Kontakter som eventuellt kan leda till liknande samarbeten finns med andra akademiska grupper, bland annat i Lund och Umeå.

Två olika forskningsansatser förekommer i de biobanksrelaterade projekt som Pharmacia är involverat i. I det första fallet undersöks vilka gener (och/eller proteiner) som skiljer sig mellan sjuk och frisk vävnad. Målet är att hitta de gener/proteiner som orsakar sjukdomen och identifiera potentiella ”targets” som kan utnyttjas i produktutvecklingen. Antalet patienter kan vara litet. I det andra fallet finns det redan en hypotes om vilka gener som är inblandade i sjukdomsförloppet. Här går man in i större biobanksmaterial och undersöker sambanden mellan genotyp och fenotyp. Det ideala är om det finns material från en hel familj som är drabbad av den aktuella sjukdomen. (Det är den här typen av studier som isländska deCODE Genetics kommer att ha goda förutsättningar att genomföra.)

⁶² En indianstam från Arizona kan tas som exempel. För hundra år sedan var de smala och friska. Nu har de blivit överviktiga och i ökad utsträckning drabbats av diabetes och olika slags hjärtsjukdomar. Detta är ett resultat av ändrade kostvanor.

⁶³ Pharmacia är också, sedan två år, delfinansierad av KI:s Center for Genomics Research. Föreståndaren är anställd av Pharmacia. Pharmacia har ”first right of refusal” att kommersialisera de resultat som enheten producerar.

I båda fallen kan Pharmacias användning av biobanksmaterialet ske på två olika sätt. Det ena är att företaget ger finansiellt stöd till forskning som bedrivs på universitetet. Det är alltså de akademiska forskarna som gör själva jobbet med utgångspunkt i den frågeställning som Pharmacia formulerat tillsammans med forskarna. Resultatet kan sedan användas av företaget i den egna FoU-verksamheten. Det andra tillvägagångssättet är att Pharmacia både formulerar frågan och utför forskningen. Pharmacia får alltså en bit av vävnaden, som finns i forskarens biobank, och tillhörande klinisk information. Resultatet får forskarna sedan ta del av. Oberoende av tillvägagångssätt vill Pharmacia om möjligt patentera de fynd som görs. Det kan exempelvis vara någon sjukdoms- eller riskgen som identifierats.

Utanför Sverige har Pharmacia ungefär samma typ av samarbeten med universitetsforskare. Det finns också samarbeten med ett par genomics-företag, som man köper tjänster/information från (bl a franska Genset). I framtiden kan det hända att man även kommer att köpa provmaterial för att använda i den egna forskningen. En fördel med detta är att det då inte finns någon oklarhet om vem som äger materialet.

Inom Pharmacia (dock ej i Sverige) finns idag eget provmaterial som kommer från kliniska provningar. En tänkbar möjlighet är att man i framtiden kommer att anlita genomikföretag för att få detta material analyserat. Att anlita den här typen av företag är emellertid dyrt. Det finns en tendens, säger en av Pharmacias forskningsledare, att det pris dessa företag tar för sina tjänster ännu inte står i proportion till det värde de genererar för en samarbetspartner.

B. Etablerade diagnostikaföretag

Pharmacia & Upjohn Diagnostics

Pharmacia & Upjohn Diagnostics (i fortsättningen kallat "Pharmacia Diagnostics") är en affärsenhet inom Pharmacia-koncernen som utvecklar immunodiagnostiska testsystem, huvudsakligen för allergiområdet. Ända sedan bolaget bildades 1974 har det inom avdelningen för reagensutveckling funnits en provsamling bestående av blodserum från allergiker (bolaget har hittills utvecklat kommersiella tester för cirka sexhundra olika allergener; för var och en av dessa finns prover från en eller flera individer). Proverna används för två olika syften: (1) kvalitetssäkring i den egna produktionen och (2) utveckling av nya produkter. Prover och klinisk information som behövs för att utveckla nya diagnostiska test erhåller företaget som regel från läkare som man har samarbete med.

De prover som finns hos Pharmacia Diagnostics består alltså av serum som separerats fram ur blodet. De innehåller enbart proteiner, däremot inga celler. Eftersom det inte finns något DNA kan man heller inte göra några gentester på det material som finns hos Pharmacia Diagnostics. De proteiner som uttrycks av generna kan däremot analyseras.

När ett nytt test ska utvecklas för en viss allergen behöver bolaget tillgång till både serum (s k HPV, human provvätska) och klinisk information om den eller de patienter det gäller. En typisk situation är att Pharmacia Diagnostics har kontakt med någon läkare (t ex allergolog) som har en patient med misstänkt allergi, men han vet inte mot vad. Läkaren förser Pharmacia Diagnostics med serum och klinisk information som sedan används för utveckling av ett reagens. Det kan vara ett s k Special Allergen Service (SAS)-test eller en kommersiell produkt som ska ingå i bolagets sortiment. I det senare fallet krävs material från flera individer för att produkten ska kunna få ett myndighetsgodkännande. Utvecklingen av kommersiella tester tar inte sällan sin utgångspunkt i ett befintligt SAS-test, som det finns efterfrågan på.

Materialet i Biobanken används också för regelbundna kvalitetsprovningar, vilket gör att det är en ständig åtgång. När ett visst material börjar ta slut vill man ha påfyllning från samma individ eller annan individ med samma sjukdom. Normalt köper man från en blodcentral som finns på ett sjukhus. I andra länder kan man också vända sig till kommersiella blodbanker.

Fram till helt nyligen användes internt benämningen Serumbanken. Nu har provsamlingen döpts om till Biobanken. Bakgrunden är att banken numera innehåller även andra typer av kroppsvätskor, t ex blodplasma, tårvätska och slem. Några planer på att samla in prover som innehåller vävnad eller andra slags celler finns dock inte. Inom bolaget känner man viss osäkerhet om vad en biobank egentligen är för något och vilka lagar och andra regler som gäller för den egna verksamheten.

Sangtec Medical

Sangtec Medical är ett annat företag som utvecklar immunodiagnostiska test, i deras fall huvudsakligen för cancer- och CNS-områdena. Under hösten 1999 förvärvades Sangtec av det tyska företaget Altana, och Sangtec ingår sedan dess i dennes farmaceutiska division Byk Gulden. Ett viktigt skäl till förvärvet var den sistnämndes intresse av att komma över Sangtecs verksamhet inom DNA-diagnostik.

Det var omkring 1989 som några personer inom Sangtec började titta på möjligheten att starta upp verksamhet inom DNA-diagnostik. De var optimistiska om utvecklingen och bedömde att tekniken var på väg mot att bli klinisk rutin. Man började därför leta efter kunskaper genom att ”scanna” i olika länder. Målet var att hitta någon teknologi som var lätt att använda i laboratorier (någonting i likhet med ”immunoassays”, som från början användes i forsknings-sammanhang men som senare kunde utvecklas till kommersiella produkter).

Som ett resultat av detta sökande upptäckte Sangtec att det finska läkemedelsbolaget Orion hade utvecklat en unik, patentskyddad teknologi. Bakgrunden var att Orion i början av 1980-talet hade börjat utveckla rekombinanta läkemedel. Man hade insett att det fanns behov av att kunna mäta DNA för att säkerställa produktens renhet. Orion hade redan 1981/82 bildat en forskningsavdelning för utveckling av mätmetoder med

hög känslighet. I slutet av 1980-talet bestod den av ett tjugotal personer. Man hade utvecklat en unik teknologi som alltså var avsedd för internt bruk. Kostnaden för att driva forskningen var dock hög, samtidigt som man inte hade några egna produkter baserade på teknologin. Det var därför man blev intresserad av kontakten med Sangtec, som till skillnad från Orion såg möjligheter att använda teknologin för utveckling av kommersiella produkter.

Resultatet av dessa kontakter blev att Sangtec 1990 köpte rättigheterna till patentet, som skulle betalas under fem år. Överenskommelsen innebar också att Sangtec under fem år skulle stå för halva kostnaden för avdelningen (den kom att fungera ungefär som ett gemensamt bolag).

Under femårsperioden 1990-94 fortsatte verksamheten i Finland, men den blev mer produktinriktad och resulterade i att det kom fram några prototyper. Under det sista året genomfördes en överflyttning av teknologin till Sangtec i Sverige, där man började bygga upp en egen forskningsenhet. 4-5 personer från avdelningen i Finland flyttade med till Sverige (men har senare återvänt till Finland).

Hos Sangtec inriktades utvecklingsarbetet huvudsakligen på mikrobiologi, dvs infektionssjukdomar. Där finns den stora marknaden för *klinisk* användning av DNA-tester (resten av marknaden består av olika slags forskningsreagens, t ex för cancer). I och med att det redan fanns en etablerad marknad såg man möjligheter att inom rimlig tid kunna tjäna pengar på DNA-diagnostik.

Den första produkten, avseende Hepatit B-virus, kom fram omkring 1996. Den här typen av mikrobiologiska tester utförs på bakteriologiska laboratorier, dvs inte de klinisk-kemiska laboratorier där Sangtecs produkter normalt används. Sangtec saknade med andra ord en etablerad marknadskanal till de potentiella kunderna. Detta är en del av bakgrunden till att man valde att sälja produkten på OEM-basis till Roche Molecular Systems, som är en USA-baserad del av den schweiziska Roche-koncernens affärsområde för diagnostik. En annan fördel med Roche är att de äger patenten till PCR-tekniken, och därför kan sälja en komplett produkt.⁶⁴ Alternativet är att enbart sälja den del av testet som avser detektion av det förstärkta DNA-materialet till laboratorier som har en licens från Roche. Sangtec ville dock sälja en komplett produkt, och då var det i praktiken nödvändigt att gå genom Roche.

⁶⁴ PCR står för Polymerase Chain Reaction och är en nobelprisbelönad metod för att mångfaldiga DNA-fragment. Vid DNA-analys används PCR i ett första steg för att förstärka DNA-innehållet, varefter detektion av det förstärkta materialet äger rum. PCR-tekniken utvecklades i slutet av 1970-talet av det amerikanska bioteknikföretaget Cetus. Roche köpte 1991 patenträttigheterna för humana tillämpningar för cirka 300 miljoner dollar (Cetus behöll rättigheterna till veterinärtillämpningarna). PCR-tekniken kan enligt vår intervjuperson användas fritt för forskningsändamål, medan kommersiella analyslaboratorier måste köpa en användarlicens från Roche. För att tillverka egna reagens för PCR-operationen krävs en tillverkarlicens. Roche har hittills inte velat sälja sådana, utan istället velat kommersialisera tekniken i egen regi. Ett undantag är Abbott som fick licens 1998 som ett resultat av en patentstrid. Ytterligare 2-3 företag har fått köpa licens, men ännu inte kommit ut med produkter.

Sedan Roche-avtalet slöts 1996 har det tagits fram en färdig produkt som nu finns på marknaden. Detta tog dock tid, bl a beroende på de höga kraven från Roche, den tunga organisationen och behovet av att genomföra kliniska prövningar. För närvarande säljs produkten enbart i Europa, men den kommer att introduceras också på den amerikanska marknaden.

Under de här åren har det också skett en vidareutveckling. Dels har Sangtec tagit fram flera varianter av ursprungsprodukten (t ex möjlighet till kvantitativ mätning). Dels har produkten anpassats till nya typer av analysutrustningar (t ex automatiserade mätsystem).

Så här långt är Sangtec det enda företag som tillverkar reagens åt Roche. Detta kan tillskrivas den unika teknologi som företaget förfogar över.

Sangtec hade gärna velat gå ut på marknaden själv, om man kunnat, men man inser nu att det skulle ha varit svårt att på egen hand klara av att marknadsföra ”en så stor analyt” som det handlar om (kunderna är många). Man var alltså beroende av Roche för att komma ut på marknaden.

Idag ”konkurrerar” Sangtec med Roches egen FoU-avdelning. Den senare har utvecklat många DNA-tester, men hittills har de inte tagit fram något eget Hepatit B-test. Detta tas som bevis på att Sangtecs detektionsteknik är konkurrenskraftig.

För att behålla sitt försprång satsar Sangtec på att vidareutveckla och patentera grundtekniken. Man lägger stor vikt vid det immaterialrättsliga skyddet. Nya patent kan t ex användas som bytesobjekt.

Dagens produktutveckling inom DNA-diagnostik består av två delar. För det första arbetar man med att ta fram nya mikrobiologiska tester för nya apparater och nya analyter. Här handlar det sålunda om att utveckla diagnostika som mäter förekomsten av en viss sjukdomsgen. För det andra har man påbörjat FoU-aktiviteter som är tänkt att leda fram till en helt ny produktlinje. Tanken är att utnyttja Sangtecs befintliga kunnande och system för utveckling av kliniska tester för detektion av SNPs som man vet är relaterade till någon viss sjukdom. Den ursprungliga tekniken kan användas även på det här området, men den behöver vidareutvecklas. Den nya typen av tester kommer inom Sangtecs traditionella områden, som t ex cancer och CNS. Inom företaget tror man att det inte ska behöva vara nödvändigt att gå ut på marknaden via Roche.

Det är inom det senare området som biobankerna kommer in. För att få ett underlag för produktutvecklingen vill Sangtec starta samarbete med kliniska forskare som kan hjälpa till med att kartlägga sambanden mellan genförändringar och sjukdomar (främst cancer, hjärta/kärl, diabetes och mikrobiologisk resistens). Det ska vara forskare som har tillgång till prover på vilka man kan göra DNA-analyser. De kan i sin forskning identifiera SNPs och analysera hur dessa är relaterade till sjukdomsförloppen (t ex om sjukdomen utvecklas snabbt eller långsamt).

Sangtec har identifierat ett flertal svenska forskargrupper som har relevanta frågeställningar och dessutom tillgång till biobanker. Det handlar dels om patologprover, dels om studiespecifika provsamlings som forskarna själva förfogar över. Sangtec har inte behov av några egna biobanker (annat än för framtida kvalitetskontroll av kommande produkter). Det räcker med att forskarna har tillgång till biobanker. Något konkret samarbete har dock ännu inte kommit till stånd. Det beror främst på den osäkerhet som råder med avseende på regelverket för biobankers utnyttjande för forskningsändamål. Den oklara situationen gör att forskare som Sangtec kontaktat inte vågat starta upp några projekt. Även Sangtec vill av försiktighetsskäl avvakta, eftersom man inte vill riskera att få dålig publicitet.

I dagsläget utgör sålunda den rådande oklarheten om regelverket ett hinder för det forskningssamarbete som Sangtec vill få till stånd. Företaget är dock inte överksamt. För tillfället kan man arbeta med information som finns publicerad. Men det räcker inte i längden. För att kunna kartlägga de mer komplexa sambanden krävs kliniska studier, och därmed också samarbete med forskare som har biobanker.

Sangtec ser stora fördelar med att bedriva denna forskningen i Sverige, främst på grund av den geografiska närheten och det svenska sjukvårdssystemets egenskaper. Men om oklarheten kring regelverket kvarstår kommer man istället att etablera samarbete med utländska forskare. I så fall kan det inte uteslutas att även produktutvecklingen och tillverkningen förläggs utomlands.

C. Leverantörer av biotekniska FoU-hjälpmiddel

Amersham Pharmacia Biotech

Amersham Pharmacia Biotech ("AP Biotech"⁶⁵) är en av världens ledande tillverkare av utrustningar och kemikalier för livsvetenskaplig forskning. I det molekylärbio-logiska sortimentet ingår bl a system för DNA-sekvensering. Inom bolaget såg man i början av 1990-talet en potential att använda samma teknik för klinisk diagnostik – i ett första skede för klinisk forskning och senare för kliniska rutinändamål. Under perioden 1994-98 drevs inom den uppsalabaserade FoU-organisationen ett projekt som syftade till att utveckla metoder och tillämpningar för molekylär diagnostik. Projektet skulle bland annat ge svar på frågan om mutationsanalys med hjälp av DNA-sekvensering var en mogen och lämplig teknik för kliniska tillämpningar. Som modellsystem valdes cancertillämpningar. Det berodde dels på att det fanns kliniska frågeställningar formulerade (dvs behov av adekvat prognostik och prediktion av utfall från terapi), dels på att de etiska frågeställningarna rörande DNA-diagnostik bedömdes som mindre kontroversiella än för t ex hereditära, monogenetiska sjukdomar.

⁶⁵ Bolaget ägs sedan 1997 till 55% av Nycomed Amersham Plc och till 45% av Pharmacia. Avsikten är att under år 2001 notera bolaget på den amerikanska Nasdaq-börsen.

Inom ramen för detta interna projekt har AP Biotech låtit genomföra ett antal kliniska studier i samarbete med akademiska forskargrupper. Eftersom det är såväl dyrbart som tidsödande att utföra prospektiva studier inom cancerområdet⁶⁶ valde man att genomföra retrospektiva studier som baserades på befintliga biobanker. Då kan man koppla den genetiska informationen till historisk klinisk information om hur patienterna behandlats och vad effekten blivit. Därigenom kan man betydligt snabbare dra slutsatser om vad mutationerna betyder.

Sammanlagt har ett tiotal olika studier genomförts på ett flertal sjukhus, närmare bestämt i Stockholm, Göteborg, Uppsala, Oslo, Lyon (Frankrike) samt i Rotterdam och Leiden (Holland). Antalet patienter har varierat från 20 till 500. Det biologiska materialet, i form av vävnads- eller blodprover, har varit brett, konsekutivt insamlat inom vissa geografiska upptagningsområden. Det gjorde att urvalet var representativt, nästan som i en randomiserad studie.

Det var inte lätt att hitta samarbetspartners som hade tillgång till lämpligt provmaterial. Eftersom man skulle använda sig av cDNA-sekvensering var det nödvändigt att ha prover som frusits i färskt tillstånd (så att RNA var intakt). I Norden fann man flera forskargrupper som hade färskfrusna vävnadsprover, men i andra länder var det (på den tiden) mycket svårt. Studierna har utförts av de samverkande forskarna. AP Biotech har dock stått för DNA-sekvenseringen och bidragit till finansieringen.

Projektet visade att dåtidens sekvenseringsteknik var alltför dyrbar och hade andra brister som gjorde det svårt att använda den i rutinsjukvården. Informationen som genererades av studierna var dock kliniskt intressant och visade att det fanns ett behov av fortsatt forskning för att kartlägga vilka gener som är relevanta att studera för en viss given sjukdom och hur olika identifierade mutationer kan ge underlag för prognos och behandling.

Tack vare de genomförda studierna har AP Biotech fått bättre kunskaper om vilka tekniska krav som ställs på DNA-sekvenseringen för att den ska kunna användas praktiskt för molekylär diagnostik. Projektet avslutades dock som en konsekvens av strategiska förändringar inom koncernen. Bland annat valde företaget att i första hand fokusera på produkter för läkemedelsutveckling, medan klinisk forskning och diagnostik fick lägre prioritet. Bolaget har dock beredskap att ta upp den här utvecklingslinjen igen och kommer i så fall att behöva starta upp nya kliniska studier och använda sig av biobanker. Ett intressant område där AP Biotech ligger långt framme är proteomanalys.

Parallellt med ovannämnda projekt förde AP Biotech 1997/98 diskussioner med Medicinska Biobanken i Umeå. Tanken var att tillsammans med denna skapa en "serviceenhet" (t ex i form av en stiftelse eller ett bolag) som skulle kunna utföra genetiska analyser på uppdragsbasis, t ex för läkemedelsbolag. AP Biotechs ledning bedömde att Medicinska Biobanken, med sin unikt välkaraktäriserade population av provgivare,

⁶⁶ Det kan ta upp till fem år innan man vet vad som hänt med patienterna och kan dra några slutsatser.

utgjorde en värdefull resurs och såg att det fanns intressanta affärsmöjligheter i att kombinera biobanken och AP Biotechs egen teknologi. AP Biotech var berett att göra en större satsning, men av olika skäl realiserades inte idén.

D. Genomikföretag

Eurona Medical/Gemini Genomics

Eurona Medical AB bildades 1994 och har varit verksamt inom farmakogenomiken, dvs läran om sambanden mellan människors genuppsättning och människors respons på olika typer av läkemedelsbehandlingar. Den ursprungliga affärsidén var att utveckla och kommersialisera DNA-baserade diagnostiska tester för tillämpning dels inom sjukvården, dels inom läkemedelsutveckling. Som en följd av att Eurona i slutet av 1999 förvärvades av det engelska bioteknikföretaget Gemini Holdings plc har verksamhetsinriktningen delvis förändrats. Vi återkommer till detta i slutet av avsnittet. I mars 2000 ändrades moderbolagets namn till Gemini Genomics plc. Sedan maj 2000 har Eurona också bytt namn och bolaget heter numera Gemini Genomics AB.

Fram till bolagets försäljning gick Euronas forskning ut på att hitta SNPs och andra polymorfier genom att sekvensera gener hos patienter och koppla denna genetiska information till klinisk information om hur patienterna svarar på olika läkemedel. Med utgångspunkt i dessa forskningsresultat byggde Eurona farmakogenomiska modellsystem och utvecklade diagnostiska testmetoder (Genetic Signature Assays, GSA). De senare har patentsökts och består av den kunskap som krävs för att med hjälp av konventionell DNA-analysteknik bestämma om en viss individ har den genotyp som krävs för att läkemedlet ska vara verksamt. Tanken var att Eurona skulle sälja denna kunskap på licensbasis.

Hjärta/kärl och CNS var de terapiområden som gavs högsta prioritet. Arbetet inriktades i första hand på medel mot högt blodtryck, där det finns ett stort behov av att individualisera terapin. Det finns idag ett flertal läkemedelsklasser som bygger på olika verkningsmekanismer. Typiskt är att ett visst medel bara ger effekt för en av fyra patienter. Eurona kunde under hösten 1999 presentera sin första produkt, som var avsedd för så kallade ACE-hämmare. Detta responstest har dock inte lanserats på marknaden på grund av ägarbytet. Gemini Genomics var inte intresserad av produkten. Rätten till patentansökan såldes istället till svenska PyroSequencing (som utvecklat en unik metod för DNA-sekvensering). Vad PyroSequencing kommer att göra med patentansökan är i dagsläget inte känt.

DNA-analys som utförs på biologiskt material från biobanker har varit ett nödvändigt och naturligt inslag i alla de forskningsprojekt som Eurona bedrivit och som alltid utförts i samarbete med kliniska forskare på universitetssjukhus. Hur användningen av materialet gick till berodde på vilken typ av studie det handlade om. Euronas forskningsprocess, som den såg ut tidigare, kan delas in i fyra olika steg.

Steg 1 ("Discovery"):

Här handlar det om att identifiera och beskriva vanligt förekommande polymorfier i kända sjukdomsgener. Det har man gjort genom att ta fram fullständiga DNA-sekvenser för en grupp individer och sedan letat efter genetiska variationer.

På det här stadiet kan man använda vilket biologiskt material som helst, dvs det behöver alltså inte vara personer som drabbats av någon sjukdom. Således behövs det heller ingen klinisk information.

Eurona har utfört ett stort antal studier av det här slaget. De samarbetande forskarna har haft tillgång till befintligt provmaterial som kunnat återanvändas från gång till gång.

Steg 2 ("Genetic signatures"):

För högfrekventa polymorfier utförs hypotesgenererande studier som syftar till att hitta potentiella samband mellan genotyp och behandlingsresultat för specifika sjukdomar.

I det här steget krävs ett specifikt patientmaterial, där man förutom tillgång till prover även har information om behandling och behandlingsresultat. Eurona har använt sig av data från tidigare genomförda kliniska studier. Man har alltså vänt sig till läkare som genomfört sådana studier och bett att i samarbete med dem få använda tillgängliga data. Om ett samarbete kommit till stånd har man träffat ett ramavtal med kliniken/institutionen. Efter att studien granskats och godkänts av den forskningsetiska kommittén (FEK) har läkaren skickat ett brev till berörda patienter och bett om informerat samtycke om att ingå i studien. Om de svarat ja har man i de flesta fall bett dem att också göra ett avskrap på slemhinnan i munnen (i vissa fall har redan insamlat provmaterial kunnat användas). Själva cellprovet skickades först till läkaren där det kodades innan det fördes över till Eurona där det deponerades för klinikens räkning. Detta praktiska förfarande hade man kommit överens om med FEK. Motivet var att Eurona bedömdes ha bättre förutsättningar än klinikerna att hantera proverna på ett rationellt och ordnat sätt.

Oberoende av om man använt sig av befintliga biobanker eller samlat in nytt material hade läkaren full information om patientens identitet. Materialet var dock kodat och kodnyckeln förvarades hos kliniken. Euronas egen personal visste alltså inte vem patienten var.

Till skillnad från i discovery-fasen byggde man i flera fall upp en ny biobank specifikt för den aktuella studien. Biobanken ansågs ägas av den forskande läkaren som man samarbetade med och som alltid var "principal investigator".

Eurona har genomfört tre studier av det här slaget, samtliga på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Var och en omfattade cirka 100 patienter. Studierna har

bekostats av Eurona. Forskarna har dock enligt avtalet haft rätt att publicera resultaten.

Steg 3 ("GSA validation"):

I denna typ av konfirmativa studier testas/valideras hypoteserna. Principerna för biobankers användning är desamma som i Steg 2, men man använder sig av nya patienter och nytt cellmaterial. Klinikerna ska helst inte vara desamma som tidigare.

Eurona har genomfört en studie av det här slaget. Det var vid universitetssjukhuset i Linköping och avsåg den första produkten.

Steg 4 ("Ethnic validation"):

Det sista steget i forskningsprocessen handlar om att validera produkten i populationer av olika etniskt ursprung. Frågan är om den specifika genetiska variationen som ingår i en GSA förekommer, och i så fall i vilken frekvens (prevalens), i andra etniska grupper (t ex afroamerikaner, hispanics och asiater). Detta påverkar bl a användbarheten av de tester som utvecklats i de föregående stegen. Eurona har inte hunnit genomföra någon sådan här studie.

I början var man inom Eurona optimistisk om möjligheterna att använda de stora "lager" av provmaterial som finns inom sjukvården, t ex på patologavdelningarna. Senare kom man emellertid till insikt om att denna typ av biobanker inte är så användbara. Det beror främst på att de inte är tillräckligt specifika. Eftersom patienterna inte har behandlats på ett standardiserat sätt, utan snarare representerar ett genomsnitt, är det svårt att hitta tydliga samband. Dessutom består de här biobankerna framför allt av cancerbaserade arkiv, och har därför inte varit av så stort intresse för Eurona.⁶⁷ Däremot har man haft stor nytta av flera studiespecifika biobanker som byggts upp av olika universitetsforskargrupper i Sverige. Exempel på detta är den biobank som byggts upp inom ramen för den så kallade ULSAM-studien vid Uppsala universitet.

Enligt Euronas före detta vice VD finns det många sådana här biobanker vid universitetet och de representerar en stor potential för forskningen. Han menar att det är lätt för Eurona att med hjälp av "det personliga nätverket" ta reda på vad det finns för material.

Under hösten 1999 fick alltså Eurona akuta likviditetsproblem, vilket resulterade i att engelska Gemini Holdings plc (idag Gemini Genomics plc) tog över hela ägandet. Gemini är ett genomikföretag som specialiserat sig på att med hjälp av tvillingstudier leta efter sjukdomsgener och kartlägga de genförändringar (SNPs) som orsakar ärftliga sjukdomar. Affärsidén är att patentera de identifierade generna och sälja rättigheterna till läkemedelsföretag. Gemini har en egen biobank bestående av prover från tusentals

⁶⁷ Den här typen av biobanker är av större intresse för företag som letar efter *nya* sjukdoms- och riskgener, vilket Eurona inte har sysslat med.

tvillingar. Proverna har man fått genom samarbete med läkare som är intresserade av tvillingstudier.

Ledningen för Gemini har ambitioner att bygga upp ett starkt europeiskt genforskningsföretag som ska kunna mäta sig med de stora amerikanska konkurrenterna. Genom förvärvet av Euronas fick man nya resurser, i form av laboratorieutrustningar och kompetent personal, som kan utnyttjas i den nuvarande kärnverksamheten. Däremot har Gemini inte visat något intresse för Euronas produkter inom farmakogenomiken. För Euronas del har ägarförändringen inneburit att personalstyrkan bantats (från cirka 70 till 35 personer) och att forskningsarbetet ändrat inriktning i enlighet med den nye ägarens önskemål. Gemini Genomics AB, som bolaget numera alltså heter, kommer att bedriva studier som kompletterar de så kallade kopplingsstudier⁶⁸ som Gemini utför i sina engelska anläggningar. Det innebär ungefär samma typ av forskningsverksamhet som tidigare men med andra frågeställningar. Gemini Genomics AB räknar sålunda med att även i fortsättningen samarbeta med universitetsforskare och genomföra studier där svenska biobanker utnyttjas.

UmanGenomics

UmanGenomics AB bildades i februari 1999 för att kommersialisera den så kallade Medicinska Biobanken i Umeå. Denna biobank hade byggts upp sedan mitten av 1980-talet i ett samarbete mellan en forskargrupp vid Umeå universitet och Västerbottens läns landsting. Biobanken består av cirka 105.000 blodprover från cirka 80.000 individer. Cirka 60.000 prover tillhör den så kallade Västerbottenskohorten, som är populationsbaserad (dvs den representerar ett tvärsnitt av befolkningen). Förutom själva proverna finns det för varje individ klinisk och annan information som samlats in via enkäter och analyser.

I början av 1990-talet väcktes tanken på en kommersialisering. Bakgrunden var de stora framstegen inom genforskningen och det ökande intresset för att leta efter genförändringar och deras samband med sjukdomar. Tidigt insåg biobankens ledning att det skulle bli nödvändigt att göra en organisatorisk åtskillnad mellan själva biobanken och den kommersiella verksamheten. Efter att ha övervägt några olika lösningar bildades forskningsbolaget UmanGenomics. Bolaget ägdes initialt av Teknikbrostiftelsen i Umeå, som hjälpt till med att finansiera startfasen. I enlighet med de ursprungliga planerna har Umeå universitets holdingbolag, Uminova Holding AB, gått in som huvudägare. Sedan januari 2001 äger detta bolag 80 procent av kapitalet, och har samtidigt enligt avtal rätt att i sin tur överlåta upp till hälften av sitt aktieinnehav till landstinget. Det är universitetet och landstinget som gemensamt delar på ansvaret för den Medicinska Biobanken. Avsikten har varit att de skulle kvarstå som majoritetsägare av UmanGenomics, som därmed skulle styras av regionala intressen.⁶⁹ För när-

⁶⁸ Innebär att sjukdomsrelaterade gensekvenser identifieras genom att studera familjer där ärftliga samband konstaterats.

⁶⁹ Det ifrågasätts nu om detta kommer att vara nödvändigt i framtiden. Ett viktigt motiv för det offentliga majoritetsägandet har varit att gentemot befolkningen garantera en god hantering av de etiska frågorna. Men i och

varande (maj 2001) pågår en nyemission, genom ett så kallat private placement, som kommer att inbringa 30 Mkr i nytt kapital. Därefter kommer Uminova Holding AB att äga 64 procent av kapitalet (78 procent av rösterna).

Som VD för UmanGenomics anställdes professor Sune Rosell. Han hade tidigare varit forskningschef inom Astra och rekryterats till Umeå som ordförande för Medicinska Biobankens styrelse (ett uppdrag som han lämnade i samband med att han tillträdde VD-skapet).

UmanGenomics forskning inriktas på att analysera genomets struktur och funktion för att därigenom öka förståelsen för arvets betydelse för sjukdomars uppkomst och förlopp. Affärsidén är, mer specifikt, att på uppdragsbasis arbeta med identifiering och validering av gener och proteiner som är relaterade till olika sjukdomar. Och detta görs genom att använda den unika, populationsbaserade Medicinska Biobanken.

Validering av kandidatgener är en typ av uppdrag där UmanGenomics anser sig vara mycket konkurrenskraftig. Det handlar här om att kliniskt utvärdera/verifiera genvarianter (SNPs) som läkemedelsföretagen (kunderna) identifierat. Att UmanGenomics har unika förutsättningar att utföra den här typen av studier beror enligt bolaget på (1) den homogena och stabila befolkningen i Västerbotten, (2) tillgången till den populationsbaserade biobanken, (3) högkvalitativa sjukdomsregister (se nedan) och (4) det unika etiksystemet (som beskrivs på annan plats i denna rapport).⁷⁰ Analyser kan för närvarande utföras på hjärtinfarkt, stroke, olika typer av cancer och för typ 2-diabetes. Kandidatgener kan också testas mot sjukdomssymtom (subfenotyper) som t ex höga värden på blodfett, blodglykos och blodtryck samt fetma.

En annan del av verksamheten går ut på att identifiera nya sjukdoms/riskgener. Det görs genom att utföra totalgenomanalyser med hjälp av SNPs. Tillgången till högkvalitativa sjukdomsregister i kombination med de goda möjligheterna att anpassa kontrollgrupper med hjälp av flera parametrar gör att Medicinska Biobanken lämpar sig mycket väl för identifiering av folksjukdomsrelaterade gener.

Ytterligare en nisch, där UmanGenomics har starka konkurrensfördelar, är identifiering av de genetiska komponenterna bakom vissa familjärt nedärvda sjukdomar. Av historiska och demografiska skäl finns det i Västerbotten ett femtiotal sådana sjukdomar, de så kallade Norrlandssjukdomarna. Tillgången till Medicinska Biobanken erbjuder utomordentligt goda möjligheter att kartlägga de genetiska mekanismerna bakom dessa sjukdomar. Resultaten bidrar även till ökad förståelse för folksjukdomarna och kan ge information om potentiella målstrukturer och uppslag till nya läkemedel

med att en biobankslag förväntas träda i kraft inom en relativt snar framtid finns det flera personer i UmanGenomics styrelse som menar att det kanske inte kommer att behövas något majoritetsägande. Den nya lagen skulle vara en tillräcklig garanti.

⁷⁰ Se t ex UmanGenomics hemsida www.umangenomics.com (2000-12-18).

mot dessa sjukdomar.⁷¹ Bolagets mål är att skapa en portfölj av gener som kan vara av intresse för läkemedelsindustrin.

En i de här sammanhangen stor fördel med den sedan femton år existerande Medicinska Biobanken är möjligheterna att genomföra *prospektiva* studier (till skillnad från retrospektiva). Det finns prover tagna på friska människor, som senare insjuknat. Det gör att man kan undersöka intressanta gener och proteiner före insjuknandet.

Lika viktiga som själva biobanken är de avancerade sjukdomsregister som håller på att byggas upp vid universitetssjukhuset i Umeå, bl a med UmanGenomics som intressent. Det finns i dessa register hundratals fall av olika folksjukdomar som hjärtinfarkt, stroke, prostatacancer, bröstcancer och diabetes. Dessa är värdefulla särskilt när man vill validera kandidatgener på kliniskt material. Givet homogeniteten i den västerbottenska befolkningen är det därtill lätt att hitta lämpliga kontrollgrupper (man vill kunna undersöka om kandidatgenerna skiljer sig mellan de två grupperna). UmanGenomics menar att tillkomsten av dessa sjukdomsregister kommer att öka både det vetenskapliga och det kommersiella värdet av Medicinska Biobanken.

Läkemedelsindustrins intresse av att köpa ovannämnda typer av tjänster, t ex från UmanGenomics, förväntas öka bland annat som ett resultat av pågående SNP-kartläggningar. Det finns redan idag över en miljon identifierade SNPs, men man vet inte vilka som är relaterade till sjukdom. Om läkemedelsföretagen kan få fram kunskap om vilka specifika gener och SNPs som är sjukdomsalstrande har de också fått ett underlag för att utveckla prediktiva markörer och identifiera måltavlor för sin produktutveckling.

Bakom satsningen på UmanGenomics finns en bakomliggande vision som bland annat går ut på att i Umeå bygga upp en *högteknologisk småindustri* som genererar nya arbetstillfällen. Umeå har hittills dominerats av den offentliga sektorn och universitetet. Det forskningsbaserade företagandet, inte minst inom det livsvetenskapliga området, har dock varit förhållandevis utvecklat. Nu vill man utnyttja UmanGenomics som en katalysator för att skapa en småföretagarkultur, särskilt inom bioteknikområdet. Denna kultur ska kunna matcha de existerande kulturerna inom akademien och den offentliga verksamheten, och därmed skapa bättre förutsättningar för samarbete mellan forskare och industri på lika villkor.

Tanken är alltså att UmanGenomics ska ses som en förebild och bidra till att andra liknande företag etableras. Redan nu finns flera avknoppningsföretag under bildande.⁷² “Det finns många duktiga professorer som Karolinska Institutet med flera är här och rycker i. Men den nya företagsmiljön som håller på att byggas upp bidrar till att de väljer att stanna kvar i Umeå”, säger Sune Rosell.

⁷¹ Som exempel kan nämnas att vissa personer inte kan känna smärta. Om man vet vad det är för ”felkonstruerade” gen och protein som orsakar detta skulle denna kunskap kunna användas för att utveckla smärtstillande medel för vanliga människor.

⁷² Som exempel kan nämnas Swe Tree Genomics AB. Avsikten är att detta bolag ska ta vara på det kommersiella värdet som finns i den växtgenetiska forskning som bedrivs vid Umeå universitet, SLU och KTH.

I visionen ingår också att UmanGenomics ska medverka till att *förbättra hälso- och sjukvården* inom regionen. Därmed avses inte nyttan med de nya läkemedel som kan komma att utvecklas med bidrag från UmanGenomics. Ledtiderna är alltför långa för att detta ska vara intressant för dagens invånare. Däremot är det meningen att UmanGenomics och andra liknande företag, tack vare de FoU-resurser som byggs upp, ska kunna utföra tjänster åt sjukvården som får mer omedelbara effekter.

För det tredje hoppas man att UmanGenomics ska *sätta stopp för det pågående "genetiska baggböleriet"*.⁷³ Den forskning som idag bedrivs i Umeå genererar resultat och kunskaper som sedan, mot låg ersättning, exploateras av storföretag vars verksamhet finns på annat håll. Genom att bygga upp laborativa resurser inom genomikområdet kan UmanGenomics bidra till att den kommersiellt inriktade forskningen och förädlingen kan äga rum i Umeå. Den viktigaste effekten är att kunskapen inte rinner ut ur regionen, utan stannar kvar och bidrar till att utveckla det lokala näringslivet.

UmanGenomics befinner sig sedan hösten 1999 i en uppbyggnadsfas. För att snabbt komma igång med den laborativa verksamheten hyrde företaget först in sig på universitetet och har där bekostat sekvenseringsarbete avseende vissa familjära sjukdomar. I maj 2000 kunde man flytta in i en egen större lokal omfattande 1100 m². Under samma år anställdes som ett första steg i organisationsutvecklingen fem nyckelpersoner. Det är dels en chefschef och en chef för strategisk planering, dels chefer för bolagets tre avdelningar (molekylär genetik, klinisk genomik och bioinformatik). VD:n Sune Rosell är mycket nöjd med att ha lyckats rekrytera så kvalificerade personer till dessa befattningar. I maj 2001 uppgick den totala personalstyrkan till sexton anställda. Bolaget ska enligt planerna fortsätta att växa. Målet är att utveckla UmanGenomics till ett globalt ledande genomikföretag.

Den prioriterade marknaden utgörs av de stora, internationella läkemedelsföretagen. Redan idag lägger dessa ut stora summor på forskningsuppdrag till genomikföretagen. UmanGenomics mål är att snabbt komma in på denna marknad och att inom något år ta hem ett eller två större kontrakt i storleksordningen 50-100 Mkr. Bolaget har nu etablerat kontakt med flera läkemedelsföretag som man för diskussioner med. De första uppdragen kom in under hösten 2000.

UmanGenomics VD är mycket optimistisk om framtidsutsikterna. Han menar att inte minst tillgången till den Medicinska Biobanken ger bolaget unika konkurrensfördelar på den internationella marknaden. Det finns ingen annan populationsbaserad biobank av samma storlek som den i Umeå.⁷⁴ Island, som också har en homogen befolkning, erbjuder likartade förutsättningar som i Västerbotten, men där har man ännu ingen

⁷³ Uttrycket baggböleri kommer från sågverksbaronernas uppköp av skog från norrländska bönder på 1800-talet. Baggböle blev symbol för fenomenet att skogsägarna lurades sälja sin skog till ett pris som låg långt under det egentliga värdet.

⁷⁴ I en annons i *Svenska Dagbladet* (maj 2001) där bolaget söker en ny verkställande direktör skriver man: "UmanGenomics has an exclusive access to the largest and most complete prospective population-based Biobank in the world...".

biobank och de kan i dagens läge inte bedriva prospektiva studier. På Island har man nu börjat bygga upp en biobank, men de ligger 10-15 år efter UmanGenomics, säger Sune Rosell.

E. Övriga biotekniska forskningsbolag

Arexis

Arexis är ett litet bioteknikföretag i Uppsala med inriktning mot funktionsgenomik. Bolaget bildades sommaren 1999 i syfte att kommersialisera forskning vid Karolinska Institutet (KI), Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU) i Uppsala och Lunds universitet. Den berörda forskargruppen på KI är docent Holger Luthmans grupp vid enheten för klinisk genetik, institutionen för molekylär medicin. På SLU är det professor Leif Anderssons grupp vid institutionen för husdjursgenetik. I Lund är det Professor Rikard Holmdahls grupp vid institutionen för medicinsk inflammationsforskning.

Det långsiktiga målet är att utveckla Arexis till en organisation för framtagande av moderna läkemedel och diagnostiska verktyg. Dessa ska sedan kommersialiseras i samarbete med läkemedelsföretag eller, i vissa fall, i egen regi. Företagets utveckling ska ske i ett antal steg med början i mer grundläggande funktionsgenetisk forskning. Tanken är att denna ska generera terapeutiska spår som kan tas som utgångspunkt för produktutveckling. Till skillnad från de flesta av dagens genomikföretag, som fokuserar på monogenetiska sjukdomar⁷⁵, har Arexis valt att inrikta sig på komplexa folksjukdomar, främst inom det metaboliska området (typ åldersdiabetes och hjärtinfarkt). Det handlar om sjukdomar där det finns ett flertal genetiska riskfaktorer (t ex anlag för fetma, högt blodtryck och förhöjt blodsockervärde) som samverkar med olika miljöfaktorer (typ mat- och motionsvanor).⁷⁶ Det finns ett stort behov av terapeutiska redskap, t ex nya läkemedel, för att behandla de människor som blivit sjuka. De gener som är inblandade i dessa sjukdomar är till stor del fortfarande okända. Den snart avslutade genomkartläggningen ger dock nya möjligheter att identifiera riskgenerna (och sedan i en förlängning identifiera mål-molekyler och utveckla läkemedel).

Det är av statistiska skäl svårt att hitta de här riskgenerna genom studier på människa (populationerna är i allmänhet alltför heterogena).⁷⁷ Detta är bakgrunden till att Arexis (liksom många andra forskare och företag) arbetar med modellorganismer som är genetiskt homogena.⁷⁸ Det handlar om olika gnagare och husdjur (höns, grisar mm). De senare har, exempelvis, under mycket lång tid selekterats för olika egenskaper, och

⁷⁵ Exempel på detta är Myriad Genetics, som är innehavare av patent på ett par viktiga bröstcancer-gener.

⁷⁶ Åldersdiabetes är exempel på en komplex sjukdom som ökar kraftigt över hela världen. Orsaken står framför allt att finna i förändrade miljöfaktorer, dvs att folk äter mer och rör sig mindre.

⁷⁷ Det finns ett litet antal företag som arbetar med humant material. Två exempel är Gemini Genomics och deCODE Genetics. Det senare har den stora fördelen att kunna arbeta med en relativt homogen befolkning, den isländska.

⁷⁸ Amerikanska Exelixis Pharmaceuticals är exempel på ett genomikföretag som arbetar på detta sätt. Bolaget har samarbete med bl a Pharmacia.

har därför en intressant pool av mutationer som gör dem till lämpliga modeller för funktionsgenomiska studier.

Arexis är än så länge ett virtuellt företag. Förutom VD finns det några få anställda forskare som är verksamma vid KI respektive SLU. De arbetar med de ovannämnda modellorganismerna.

De fynd av riskgener som görs behöver i en följande fas valideras genom studier på människor. Det är här biobankerna kommer in. Dessa studier kommer att genomföras i samarbete med akademiska institutioner eller företag som har tillgång till biobanker. En tänkbar partner är UmanGenomics. Hos Arexis är man också medveten om att det på svenska universitet finns ett stort antal forskningsbaserade biobanker som är av potentiellt intresse för bolaget. Ännu har man dock inte lagt ner några större ansträngningar på att ta reda på vad som finns.

En möjlighet för Arexis är att finansiera studier som på uppdragsbasis utförs av dessa företag eller institutioner. I framtiden kommer man också att vilja göra analyser i sitt eget laboratorium. Det kommer därför att bli viktigt att kunna få tillgång till provmaterial ur dessa externa biobanker. För att detta ska kunna ske under ordnade former måste det finnas ett tydligt regelverk som talar om hur hanteringen av prover och information ska gå till. Den nuvarande avsaknaden av regelverk upplevs som en brist.

Arexis har i dagsläget träffat *ett* samarbetsavtal som gäller användningen av biobanker. Det är med ett italienskt universitet på Sardinien. Där finns duktiga forskare, och dessutom är sarder en intressant folkgrupp ur genetisk synvinkel. Arexis sponsrar forskningsprojekt som bygger på gener som identifierats av Arexis forskare. Därutöver stödjer man också familjestudier av monogenetiska sjukdomar.

Arexis står nu inför stora förändringar. Processen att anskaffa nytt riskkapital pågår. De pengar som, förhoppningsvis, satsas i bolaget ska användas för att bygga upp en organisation. Det handlar dels om egen laboratorieverksamhet, dels om resurser för administration och affärsutveckling. Den tidiga, explorativa forskningen ska även i framtiden bedrivas inom akademin (som är bättre lämpad för sådan verksamhet). Vad bolaget ska bygga upp internt är egna resurser för tillämpad forskning och produktutveckling. Det inkluderar bland annat användningen av biobanker för validering av forskningsresultaten (själva arbetet kan utföras antingen externt eller internt).