

# Utvikling av steril fisk ved hjelp av nye vaksinasjonsmetoder

Rømt oppdrettslaks er et stort miljøproblem for oppdrettsnæringen siden den rømte laksen kan formere seg med ville populasjoner av laks. Dette kan føre til tap av genetisk variasjon og lokal tilpasning. I tillegg kan tidlig kjønnsmodning være et velferdsproblem som leder til dårligere vekst, filet kvalitet, immunforsvar, osmoregulering og forutnyttelse. Løsningen på disse problemene kan være å bruke steril fisk.

ANNA T. WARGELIUS | anna.wargelius@imr.no, ROLF B. EDVARDSEN og GEIR LASSE TARANGER

I de seinere år har man begynt å bruke triploid steril laks. Dette er en bra sterilitetsløsning for akvakultur, men enkelte fisker får problemer med beindeforviteter, katarakt (øyeproblemer) og økt temperatursensitivitet. I tillegg blir den triploide hannfiskens kjønnsmoden. Slike problemstillinger gjør at vi ser etter alternative sterilitetsmodeller som kan løse noen av disse problemene. Sekvenseringen av laksegenomet har åpnet opp for muligheter når det gjelder å utvikle alternative og mer spesifikke metoder for å lage steril fisk. Vi har derfor søkt og fått innvilget et stort prosjekt fra Forskningsrådet der vi skal bruke kunnskapen om laksegenomet til å prøve å lage vaksiner som gjør oppdrettslaks steril. Prosjektet har fått tittelen *“Sterile salmon by targeting factors involved in germ cell survival: novel vaccination strategies for sustainable fish farming”*.

## Vil stoppe kjønnscellene

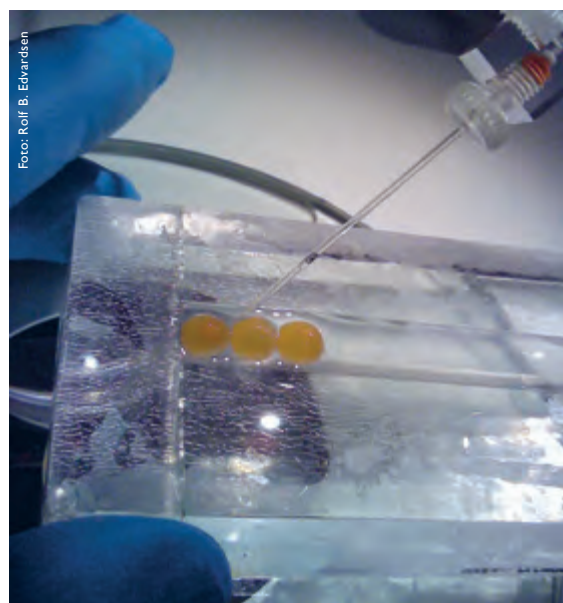
I prosjektet skal vi prøve å lage vaksiner mot proteiner som styrer overlevelse av tidlige kjønnsceller (primordiale kjønnsceller) eller kjønnsceller rett før pubertet. Forsøk med sebrafisk har vist at kjønnsceller trenger overlevelses-signaler. Mutasjoner i en del spesifikke gener assosiert med kjønnsceller leder til programmert celledød (apoptose) og senere sterilitet i sebrafisk og mus. Tanken er at en sterilitetsvaksine hos laks skal inaktivere kjønnscellenes overlevelsesproteiner og dermed tvinge cellene inn i apoptose. Uten kjønnsceller kan ikke fisken produsere egg eller sperm og blir dermed steril. Når en har inaktivert gener som koder for disse proteinene, kan en stoppe kjønnsmodningen hos regnbueørret og en del pattedyr. Den tiltenkte vaksinen skal gis til morfisk eller til ungfisk før kjønnsmodning. Vaksinen som gis til morfisken skal være konstruert på en måte som gjør at antistoff som produseres i moren, tas opp av eggene. Antistoffene

i eggene skal videre inaktivere proteiner som er essensielle for at embryoet skal danne kjønnsceller.

Det ligger et stort potensial i en morfiskvaksine, både fordi dette kan være en kostnadseffektiv måte å lage steril fisk på, og fordi det er interessant fra et kommersielt synspunkt ettersom eggprodusenten kan sikre at ingen bruker deres egg til videre avl. Den andre vaksinetypen går på det prepubertale stadiet hos laks og skal angripe umodne kjønnsceller. Vaksinen vil være konstruert for å angripe et protein som sitter på utsiden av cellene i gonaden, mest sannsynlig en reseptor eller en reseptor-assosiert faktor som er essensiell for overlevelse av kjønnscellene. Her er det tenkt at en mulig sterilitetsvaksine skal kunne gis sammen med den vanlige vaksinen som gis til laksesmolt.

## Undersøker laks og sebrafisk

For begge vaksinemodellene er det en rekke usikkerhetslementer slik som valg av mål-protein for vaksinen, effektiviteten til vaksinen mot ”egenproteiner” og produksjonsegenskapene hos den sterile fisken. I tillegg vil overføring av antistoff fra mor til egg/embryo være et ekstra usikkerhetslement for morfiskvaksinen. For å løse disse utfordringene har prosjektet både en bred grunnforskingsdel og en mer næringsrettet vaksinedel. I grunnforskingsdelen kommer vi til å lete etter nye vaksinekandidater med hjelp av dypsekvenseringsteknikker på utvalgte gonadeprøver fra både laks og sebrafisk. Her vil vi aktivt dra nytte av laksens genomressurser og bioinformatic for å finne aktuelle kandidater for vaksine. For å finne de beste kandidatene til vaksineuttesting vil vi bruke både laks og sebrafisk for å studere funksjonen til disse kandidatproteinene. Det er også usikkert hvilket kjønn steril fisk får. Hos forskningsfiskmodellene sebrafisk og medaka fører mangel av kjønnsceller til at alle fisker blir sterile hanner, mens



Figur 1. Mikroinjeksjon av antisense nukleotider i lakseegg.

i værål blir de både hanner og hunner. For å studere utseendet (fenotypen) til steril laks kommer vi ved mikroinjeksjon til å slå av gener enten ved hjelp av syntetiske nukleotider eller gjennom å ødelegge spesifikke gener og dermed lage genmodifiserte fisk (figur 1).

De etiske og samfunnsmessige sidene av prosjektet vil bli ivarett og studert gjennom en såkalt ELSA- (ethical, legal and societal considerations) komponent.

Prosjektet er finansiert gjennom Forskningsrådet sitt BIOTEK2021-program og er et samarbeidsprosjekt mellom ulike forskningsmiljøer i Norge inkludert Havforskningsinstituttet (leder), NOFIMA og universitetene i Tromsø og Bergen. Videre har vi samarbeid med universitetet i Utrecht og Max Planck-instituttet samt fire industripartnere; AquaGen, Lerøy Seafood, Vaxxinova og MSD Animal Health Innovation. Prosjektet startet i januar 2013 og varer i fire år.