

# Måling av genaktivitet med DNA-mikromatriser

DNA-mikromatriser (microarrays) er et nytt molekylærbiologisk verktøy hvor man i en enkelt analyse kan registrere aktivitetsnivået for titusener av gener i celle- eller vevsprøver.

Metoden baserer seg på avansert robotteknikk som plasserer et høyt antall DNA-prober i et tett rutemønster over et lite areal på et fast underlag (mikromatrisen), merking av de aktive genene i prøvematerialet med fluorescens, etterfulgt av hybridisering til mikromatrisen og analyse ved hjelp av meget sensitiv fluorescensdeteksjon.

Disse analysene skaper store datasett som må omdannes til tolkbar form og sammenholdes med eksisterende viten. Bioinformatikk er derfor et nødvendig verktøy for å utnytte metoden.

DNA-mikromatriser kan brukes til studier av komplekse fysiologiske og patologiske tilstander og vil antakelig bli meget viktig for å utnytte den strukturelle kunnskapen om gener som kommer fra Humant genom-prosjektet. Man prøver allerede ut spesielt sammensatte mikromatriser i diagnostikk av maligne og premaligne tilstander og til karakterisering av HIV-virus for terapivalg.

Nylig offentliggjorde det internasjonale Humant genom-prosjektet den første, nesten komplette arbeidsskissen over den menneskelige arvemassen (genomet), og i løpet av 1–2 år forventer vi å kjenne også de siste delene av den genetiske koden som gir grunnlaget for alle kroppens funksjoner. Det er uenighet om hvor mange gener vi har, og avhengig av metoden som benyttes har man kommet frem til tall fra 30 000 til 150 000 (1). Helt nylige data viser at det riktige tallet sannsynligvis er rundt 35 000. Store samlinger av prober for disse genene er tilgjengelige, og muliggjør måling av genaktivitet. I dag kjenner vi bare funksjonen til en brøkdel av genene. Nå når hele genomet er kjent, står vi derfor overfor en enorm oppgave i å utnytte det «kartet» vi har fått til disposisjon for å utrede funksjonelle aspekter ved normaltilstand og sykdom.

Å studere ett og ett av de forskjellige genene, hvis funksjon kanskje også er ukjent, i et stort antall eksperimentelle eller kliniske

---

Arne K. Sandvik  
arne.sandvik@medisin.ntnu.no

Ole Støren  
Kristin Nørsett  
Astrid Læg Reid

Institutt for fysiologi og biomedisinsk teknikk  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
7489 Trondheim

Anne Lise Børresen-Dale  
Avdeling for genetikk

Ola Myklebost  
Tumorbiologisk avdeling

Det Norske Radiumhospital  
0310 Oslo

---

Sandvik AK, Støren O, Nørsett K, Læg Reid A, Børresen-Dale AL, Myklebost O.

**Measurement of gene activity by DNA microarray – molecular and technological principles.**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1225–8.*

*Background.* DNA microarray is a tool that can be used to measure in one single analysis simultaneous changes in the activity of tens of thousands of genes.

*Material and methods.* The method is based upon advanced robotic techniques; High-density arrays of DNA probes are placed on a solid surface; this is followed by hybridisation with a fluorescence labelled sample and analysis of fluorescence signals.

*Results.* The analysis create huge data sets which have to be transformed into formats that can be interpreted and correlated with existing knowledge. This means that bioinformatics is an integrated part of microarray analysis.

*Interpretation.* DNA microarray may be used to examine complex physiological and pathological conditions and will most likely be very important in functional studies addressing the structural knowledge of genes obtained through the Human Genome Project. Dedicated microchips are already being tested in the diagnosis of malignant and premalignant diseases and being used to characterize HIV viruses with respect to choice of therapy.

---

situasjoner er en nærmest håpløs oppgave. En ny metode for analyse av genuttrykk og genstruktur møter denne utfordringen. Ved såkalt DNA-mikromatriser kan man nå måle aktiviteten til tusener av gener i én enkelt analyse, eller genetisk variasjon i tusenvis av basepar. Denne metoden åpner for uante

perspektiver innenfor både forskning og klinisk medisin (2). I denne artikkelen vil vi gi en innføring i teknikken for måling av genaktivitet med mikromatriser, og om metodens forventede rolle i biomedisinsk forskning og praksis.

## Hva er genaktivitet?

I prinsippet har alle celler i en organisme det samme genmaterialet i sine cellekjerner. Gjennom mekanismer som vi bare delvis forstår, tar en bestemt celle kun deler av genmaterialet i bruk. Hvilke gener som er aktive (uttrykkes) og på hvilket tidspunkt dette skjer, bestemmer hva cellen blir – anatomisk, funksjonelt og på alle andre måter. Skjematisk og svært forenklet kan prosessen med genuttrykk fremstilles som i figur 1. Genet for proteinet kan være aktivert enten i mange/alle celler (for eksempel enzymer nødvendige for grunnleggende cellulær metabolisme), eller kun i spesialiserte celler (for eksempel peptidhormonet insulin i betaceller i pancreas). Hvis det oppstår et behov for økte insulinnivåer, frigjøres lagret hormon samtidig som cellene øker hormonproduksjonen. Dette kan da måles blant annet ved at mengden av hormonets mRNA øker, som følge av at genet blir aktivert. Prosessen der det lages mRNA-kopier av genet kalles transkripsjon, og mRNA-ene kalles transkripter (avskrifter) av genet. Hele samlingen av forskjellige transkripter i en celle eller organisme kalles gjerne transkriptomet.

Slike endringer i genuttrykk skjer ikke bare som en fysiologisk respons. Både endringer i proteinfunksjon og genuttrykket kan endres ved patologiske tilstander som for eksempel kreft. På grunn av mutasjoner i genomet ser man ved kreft blant annet økt uttrykk av mRNA som koder for onkogenet og redusert uttrykk av mRNA som koder for tumorsuppressorgener. I de fleste tilfeller kommer genetiske endringer tidligere enn manifest malignitet, og deteksjon av genetiske endringer kan derfor tenkes brukt i tidlig diagnostikk ved premaligne tilstander.

## Hvordan kan genuttrykk måles?

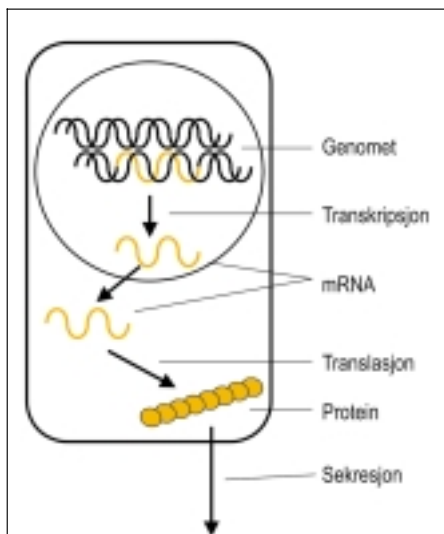
De eldste metodene retter seg mot sluttproduktet, som i det valgte eksemplet med insulin blir måling av hormonet i plasma eller i vev. Slike målinger har den fordel at man faktisk undersøker det aktive proteinet, og ikke et mellomprodukt som mRNA. Det er ikke alltid direkte sammenheng mellom mengden mRNA og proteinnivået. På den

annen side er man ofte vel så interessert i dynamikken i dette systemet, og derfor kan måling av genets aktivitet ofte være mer interessant.

De siste årene har molekylærbiologiske metoder kommet med full tyngde og det er nå vanlig i forskningssammenheng å måle genuttrykk ved å kvantitere mRNA. En viktig grunn til dette er at samme metode relativt enkelt kan tilpasses til å måle mengden av alle mulige mRNA-er, mens proteinanalyser ofte krever utvikling av spesifikke antistoffer eller andre kompliserte og langvarige prosedyrer. Måling av mRNA kan gjøres på flere forskjellige måter, de to vanligste er Northern blot og reverstranskripsjon/polymerasekjedereaksjon (RT-PCR). RT-PCR er en ekstremt sensitiv metode, kjent blant annet fra virusdiagnostikk, og mangfoldiggjør spesifikke mRNA-sekvenser mange tusen ganger før man gjennomfører en deteksjonsprosedyre. Northern blot bygger på prinsipper som likner på DNA-mikromatrise. Her bindes mRNA fra eksperimentsituasjonen til en membran. Et for eksempel radioaktivt merket rekombinant produsert RNA eller DNA som er komplementært til proteinets mRNA, bindes (hybridiseres) til dette. Det merkede RNA eller DNA kaller vi en probe. Proben vil binde seg til mRNA fra prøvematerialet og kan gjenfinnes som en radioaktiv flekk på membranen, der den aktuelle biologiske prøven er påsatt. Mye av proteinets mRNA i prøvematerialet på membranen vil gi mer bundet radioaktivitet enn lite mRNA i prøvematerialet, og vi har da et kvantitativt mål for grad av genuttrykk.

### DNA-mikromatriseanalyse – molekylære prinsipper

Prinsippene ved DNA-mikromatrise og ved Northern blot har visse likhetstrekk. I begge tilfeller lar man de atskilte trådene fra probemolekylene binde seg spesifikt (hybridisere) til transkriptene fra det tilsvarende gen. Ved mikromatriseanalyse er imidlertid proben bundet som ørsmå flekker på en fast overflate, mens det er prøven som merkes og hybridiseres til alle disse probene på én gang. En viktig grunn til denne utviklingen er tilgang til store samlinger med titusener av gener fra mange arter, endog komplette genom fra noen, og en effektiv robotisert teknikk for håndtering av materialet. Man lager så en fluorescensmerket DNA-kopi (cDNA) av alle mRNA-er i prøvematerialet (fig 2a). Deretter bindes dette merkede cDNA til probeflekkene på objektglasset ved hybridisering, og man kan måle spesifikk binding til hver enkelt flekk som fluorescens (fig 2b). Mye mRNA fra et spesifikt gen i prøvematerialet vil da gi kraftigere fluorescens over sin korresponderende probeflekk enn lite mRNA. Man minimaliserer variasjon i mikromatrisen ved å merke cDNA fra referanseceller (eller fra kontrollsituasjonen) med en annen fluorescerende substans enn den man merker cDNA fra eksperimentsituasjonen



**Figur 1** Skematisk fremstilling av genuttrykk. Cellekjernens DNA transkriberes til mRNA som koder for proteinsyntesen (translasjon). Endring i syntesen av et bestemt protein kan måles indirekte som endringer i mengden av det spesifikke mRNA som koder for proteinet

med, og ved å la begge hybridisere samtidig til alle probene på glassflaten. De to signalene, fra hver fluorescensfarge, kan dechiffreres av deteksjonsutstyret og man kan beregne forholdet mellom dem langt mer presist enn det absolutte signalet fra prøven alene (fig 2c).

### DNA-mikromatriseteknologi

Vanligvis gjennomfører man metoden med en robot for produksjon av DNA-mikromatriser (objektglass med prober), en leser for å registrere fluorescens og en dataenhet for å behandle resultatene etter deteksjon (3, 4).

Det vanligste er at man bruker genprober fremstilt fra klonede genkopier (cDNA-kloner) dyrket i bakterier, og ved hjelp av en høypresisjonsrobot plasserer DNA-fragmenter fra disse tett-i-tett i rutemønster (matriser) på spesialbehandlede objektglass av den typen som brukes til mikroskopi. En prinsipielt helt forskjellig produksjonsmetode består i å syntetisere gener direkte på en fast overflate, oftest en silisumbrikke, som da får en funksjon tilsvarende objektglasset i denne beskrivelsen. Slike brikker kalles gjerne DNA-chips, fordi produksjonen likner den for databrikker. Direkte syntetisering gjøres bare av noen få leverandører i hele verden og er foreløpig forbundet med betydelige kostnader hvis dette skal brukes i forskningssammenheng. Disse matrisene er imidlertid spesielt egnet til å analysere variasjon i gensekvens, for eksempel kan man påvise mutasjoner som er knyttet til kreftutvikling eller som kan gi opphav til arvelig sykdom.

Roboten (fig 3) som brukes til mikroma-

triseproduksjon, tar frem mikrotiterplater med forskjellige prober fordelt over 96 eller 384 brønner, henter opp probeløsning fra brønnene i «pennespisser» og setter disse på objektglassene i et tett mønster. Spissene setter ca. 1 nl probeløsning per flekk som får en diameter på 100–150 µm. Printerens må fungere meget presist og være i stand til å trykke med en tetthet på 2 500–10 000 prober per kvadratcentimeter. For å sikre jevn størrelse og form på probeflekkene må roboten arbeide i en lufttett boks med nøye kontrollert miljø i form av stabil temperatur, regulert luftfuktighet og støvfri luft.

Mikromatriseleseren er en avansert laser-skanner som belyser probeflekkene på objektglasset med laserlys av to eller flere forskjellige bølgelengder. Én bølgelengde er tilpasset fluorokromen (fluorescenssubstansen) i referanseprøven (kontrollsituasjonen) og én fluorokromen i testprøven (eksperimentsituasjonen), slik at laserbelysning av mikromatrisen gir fluorescenslys av forskjellige bølgelengder for de to typene prøver. Intensiteten av dette fluorescenslyset kan registreres etter to forskjellige prinsipper, enten et meget følsomt videokamera eller et sett med fotomultiplikatorer. Uansett prinsipp registrerer utstyret fluorescens i hver enkelt flekk etter hvert som disse belyses, systemet er særdeles sensitivt og kan måle fluorescens tilsvarende  $10^{-18}$  mol fluorescerende substans per flekk på 100 µm. Bildet av signalene fra hvert fluorokrom tilordnes en relativ fargeverdi, gjerne hhv. rødt og grønt, og resultatet av forsøket kan fremstilles som et kunstig fargebilde (fig 2c og 4). Hvis signalet er sterkt i testprøven i forhold til referansen, blir flekken for det aktuelle gen rødt, er det svakere enn i referansen, blir den grønn; og er signalet omtrent likt i de to prøvene vises det som gult. Mange gener vil være lite uttrykt, og flekkene vises knapt på bildet.

Dataanalysen må gi en fullautomatisert oversikt over hvilke prober som sitter i hvilke flekker, og må kunne filtrere resultater slik at disse får et overkommelig og lesbart format. En vanlig måte å gjøre dette på er ved såkalt klyngeanalyse, der man ordner rekkefølgen av gener og/eller prøver slik at de som har likt aktivitetsmønster plasseres ved siden av hverandre og genaktivitetsnivåene gis fargekoder (fig 2c). Datalogistikken er krevende, ved at informasjon om alle genene må oppdateres hyppig (over Internett), den må følge hver enkelt genklon gjennom hele produksjonsprosessen, og kunne gjenfinnes via koordinatene til hver genfleck på matrisene gjennom analysene. I tillegg er det absolutt nødvendig at informatikkensiden er så velutviklet at man kan korrelere resultater med tidligere rapporterte funn og sikre at eksisterende data er maksimalt oppdatert gjennom nettverksbaserte databaser (5). Disse temaene tas opp av Komorowski og medarbeidere i en annen artikkel i dette nummer av Tidsskriftet (6).

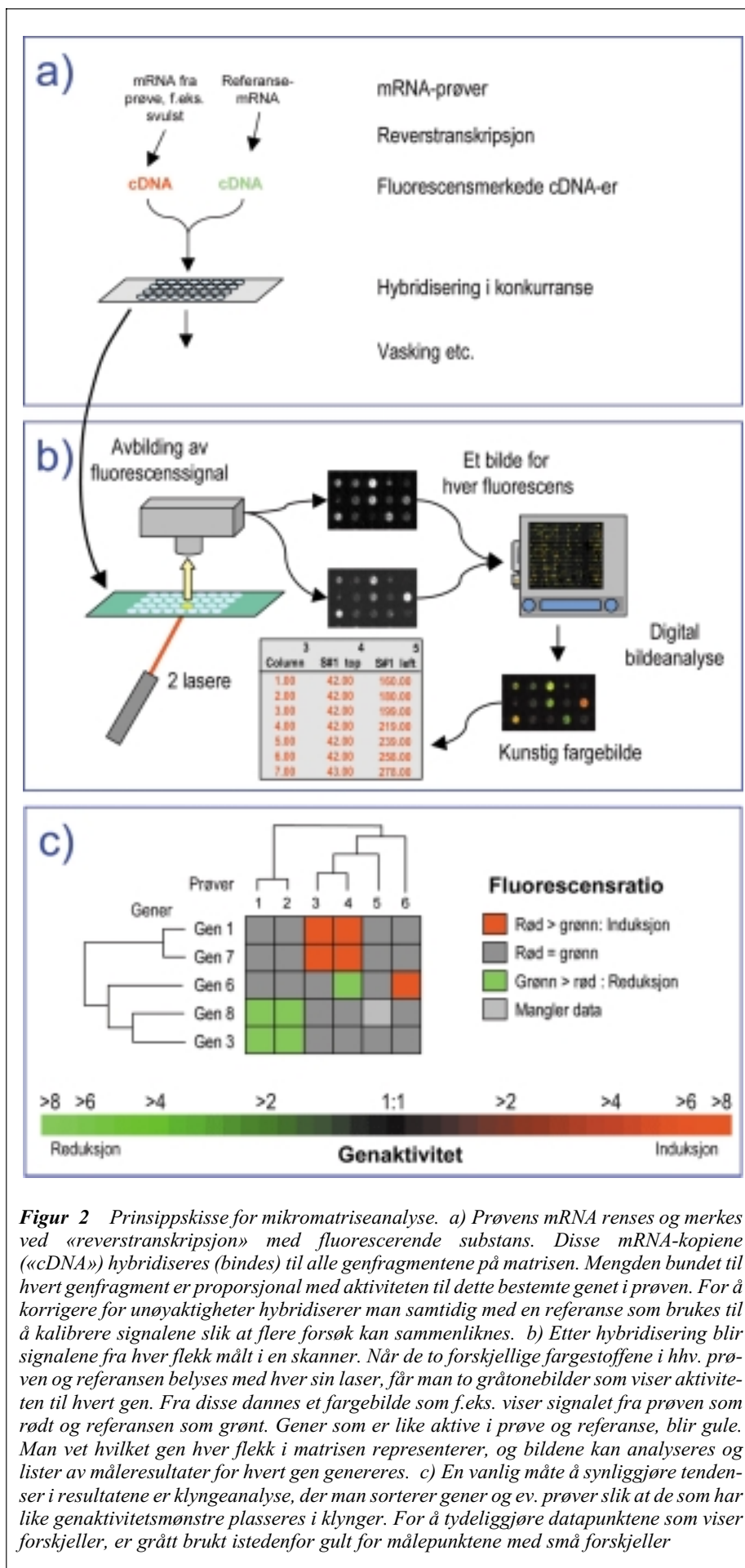
## DNA-mikromatrise – bruksområder

Inntil nå har mikromatriseteknologi stort sett vært brukt av legemiddelindustrien i «drug discovery»-programmer. Metoden gjør det mulig å teste potensielle medikamenter meget raskt ved å studere tusenvis av parallelle genuttrykksmønstre i en enkelt eksperimentsituasjon. Siden disse forsøkene har økonomisk-industriell interesse, er det lite kjent hva som har kommet ut av disse forsøkene. Akademiske institusjoner kommer nå raskt etter og mikromatriseteknologi kommer til å bli en helt sentral metode i kartleggingen av genfunksjon (7). Mikromatriseteknologien er den eneste metoden i dag som kan teste samtidig et stort antall både kjente og ukjente gener og hvordan disse samvirker i fysiologiske og patologiske situasjoner.

En aktuell tilnæringsmåte er for eksempel å karakterisere hvordan genaktiviteten varierer over tid gjennom et forsøksoppsett, og danne seg hypoteser for ukjente gener ut fra likheter i tidsforløp med kjente gener. Deretter må man bekrefte eller avkrefte hypotesene i egnede eksperimentelle modeller. Et typisk eksempel på dette er serumstimulering av fibroblaster i kultur (8). Man dyrket her fibroblaster i kultur med bare 0,1% serum i mediet, og målte så over tid hvordan genaktiviteten endres når man skifter til medium med 10% serum. Mye er kjent om hvordan celledeling stimuleres ved denne behandlingen, men nå fikk man plutselig et vell av informasjon om påvirkning av gener som man ikke tidligere hadde visst om, bla. innenfor sårtilheling, kolesterolomsetning m.m.

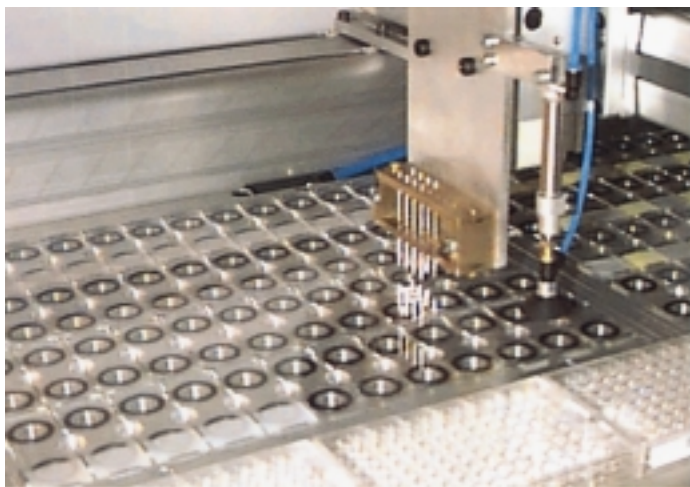
En annen interessant eksperimentell studie viser hvordan genaktiviteten i skjelettmuskel er endret i aldrende mus som har fått begrenset sitt kaloriinntak (9). Slike mus lever lenger enn mus som får spise fritt, og ved en slik analyse får man indikasjoner om hvilke grupper av gener som påvirkes og således om mekanismene som ligger bak. I dette tilfelle er det særlig gener innenfor stressrespons, DNA-skaderespons og proteinomsetning som er endret.

Et annet bruksområde er å studere genuttrykksmønstre i svulster for å karakterisere samspillet mellom vekstfaktorer og andre viktige determinanter for kreftutvikling. Et bredere kunnskapsgrunnlag i dette feltet kan gi praktiske forbedringer i diagnostikk og behandling av kreft. Et eksempel på dette er en studie av et panel med lymfomer hvor man ved å studere genaktivitetsmønstrene i svulstene kunne påvise undergrupper med bestemte genmønstre som så ut til å ha betydning for terapierespons og prognose (10). En tilsvarende studie hvor norske forskere har vært med, er gjort på brystkreftsvulster (11). Et underliggende problem i slike studier, der man analyserer korrelasjonen av titusenvis av datapunkter innen grupper av pasienter, er selvsagt statistikken. Slike studier må derfor alltid bekreftes i nye pa-

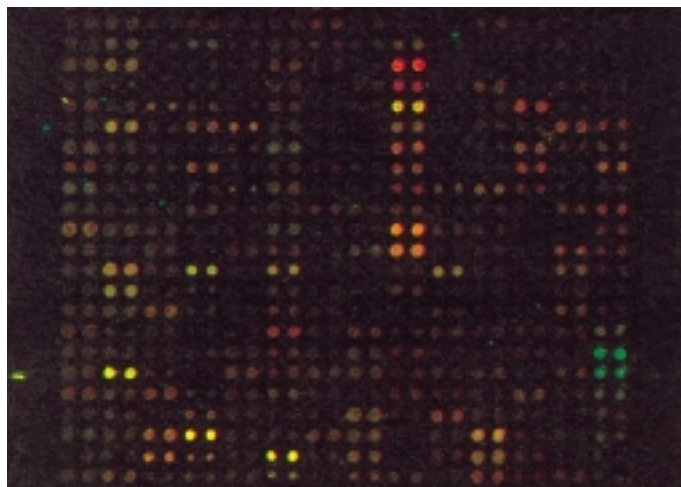


**Figur 2** Prinsippskisse for mikromatriseanalyse. a) Prøvens mRNA renses og merkes ved «reverstranskripsjon» med fluorescerende substans. Disse mRNA-kopiene («cDNA») hybridiseres (bindes) til alle genfragmentene på matrisen. Mengden bundet til hvert genfragment er proporsjonal med aktiviteten til dette bestemte genet i prøven. For å korrigere for uøyaktigheter hybridiserer man samtidig med en referanse som brukes til å kalibrere signalene slik at flere forsøk kan sammenliknes. b) Etter hybridisering blir signalene fra hver flekk målt i en skanner. Når de to forskjellige fargestoffene i hhv. prøven og referansen belyses med hver sin laser, får man to gråtonebilder som viser aktiviteten til hvert gen. Fra disse dannes et fargebilde som f.eks. viser signalet fra prøven som rødt og referansen som grønt. Gener som er like aktive i prøve og referanse, blir gule. Man vet hvilket gen hver flekk i matrisen representerer, og bildene kan analyseres og lister av måleresultater for hvert gen genereres. c) En vanlig måte å synliggjøre tendenser i resultatene er klyngeanalyse, der man sorterer gener og ev. prøver slik at de som har like genaktivitetsmønstre plasseres i klynger. For å tydeliggjøre datapunktene som viser forskjeller, er grått brukt istedenfor gult for målepunktene med små forskjeller





**Figur 3** Mikromatriserobotene ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og Radiumhospitalet. I forgrunnen ser man 96-brønnersplatene med genfragmenter. Trykkehodet med åtte wolframkarbidpenner henter ørsmå mengder av disse fragmentene og avsetter nanolitermengder i små punkter på opptil 96 objektglass av samme type som brukes til mikroskopering (på brettet bak)



**Figur 4** Utsnitt av en mikromatrisestudie av liposarkomceller i kultur. Forsøket viser i rødt gener som induseres av en behandling som gir differensiering av liposarkomceller, og i grønt gener som hemmes. Forsøket er utført av Jørn Henriksen, Jeanne-Marie Berner og Anne Forus (Radiumhospitalet)

sientpaneler, og for lymfomstudien nevnt ovenfor er man allerede i gang med en oppfølgingsstudie av 3 000 lymfomer, hvorav Det Norske Radiumhospitalet skal bidra med halvparten.

Sannsynligvis vil store mikromatriser med titusenvis av gener primært forbli et forskningsredskap. Når klinisk viktige genmønstre er identifisert, vil man sannsynligvis heller lage billige, reduserte matriser med kanskje 50 gener som har vist seg å være avgjørende. For mange gener vil man nok også utvikle antistoffer som gjør at proteinet kan påvises med tradisjonell immunohistokjemisk teknikk. I disse tilfellene vil mikromatriseteknologien ha bidratt til en kunnskapsoppdagelse som føres videre med annen praktisk anvendbar metodikk. Det vil bli spesielt interessant å se om mikromatriser kan bidra til å forutsi hvordan svulster vil respondere på forskjellige terapiformer, et felt der man i dag mangler kunnskap. Man kan tenke seg spesielt sammensatte mikromatrisebrikker til genanalyse av kreftsvulster eller prekankrøst vev for å gi en tidligere og mer presis kreftdiagnostikk, bedre beregning av prognose og bedre tilpassede terapiformer. Allerede i dag er det konstruert mikromatrisebrikker som karakteriserer mutasjonsmønstre i tumorsuppressorgenet p53 og i HIV-virusstammer.

### Muligheter og utfordringer

Mens man før måtte vite hva man skulle se etter for å gjøre et forsøk, kan man altså nå uten forhåndshypoteser søke gjennom størstedelen av genene for å finne hvilke som er viktige i en viss sykdom eller prosess. Noen har kalt dette uvitenhetsdrevet forskning, til forskjell fra den tradisjonelle hypotesedrevne, men potensialet skulle være åpenbart.

Det er imidlertid klart at slike undersøkelser ikke gir alle svar, bare en del av reguleringsprosessene reflekteres i endret mRNA-nivå, de som skyldes genregulering eller endring av mRNA-nedbrytning. Mange avgjørende mekanismer virker på andre nivåer, så som proteinproduksjonen fra mRNA, modifisering av proteiner, via binding til andre molekyler, eller ved proteinnedbrytning. Kunnskap oppnådd gjennom mikromatriseteknologien vil imidlertid hjelpe oss til å konsentrere oppmerksomheten mest mulig om relevante proteiner og mekanismer. Dette kan sammenliknes med å lete i dagslys istedenfor å være begrenset til området under enkelte gatelykter.

Mikromatriseteknikken er svært krevende, og et fullt, internasjonalt kompetitivt, mikromatrisesenter kan neppe settes opp tilfredsstillende av noen enkelt norsk institusjon i dag. Det er derfor viktig at vi på dette, som på liknende felter, finner frem til arbeidsdeling og samarbeidsformer som muliggjør norsk deltakelse på dette spennende området. Det er lovende at grupper ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Universitetet i Bergen og Det Norske Radiumhospitalet har gått sammen om denne oppgaven, med målsetting om å gjøre teknologien tilgjengelig for norske forskningsmiljøer.

Mikromatriseteknologi er en metode med veldige potensialer og store utfordringer. Apparaturen må videreutvikles for økt sensitivitet og enklere bruk. Informatikksiden er fortsatt i tidlig utvikling. For at mikromatrise ikke bare skal bli et forskningsverktøy men også et nyttig redskap for klinikere, kreves det nær kontakt mellom kliniske miljøer og de som behersker teknologien. Introduksjonen av metoden i klinisk medisin vil også stille oss overfor etiske problemer spesielt

innenfor mutasjonsanalyse, siden den åpner muligheter for studier av genetiske predisposisjoner i en skala som inntil nå har vært helt ukjent (12).

### Litteratur

1. Aparicio SA. How to count...human genes. *Nat Genet* 2000; 25: 129–30.
2. Brown PO, Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. *Nat Genet* 1999; 21 (suppl 1): 33–7.
3. Cheung VG, Morley M, Aguilar F, Massimi A, Kucherlapati R, Childs G. Making and reading microarrays. *Nat Genet* 1999; 21 (suppl 1): 15–9.
4. Bowtell DD. Options available – from start to finish – for obtaining expression data by microarray. *Nat Genet* 1999; 21 (suppl 1): 25–32.
5. Eisen MB, Spellman PT, Brown PO, Botstein D. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 14863–8.
6. Komorowski J, Hvidsten TR, Jenssen T-K, Tjeldvoll D, Hovig E, Lægveid A et al. Ny kunnskap fra måling av gennuttrykk gjennom DNA-mikromatrise. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1229–32.
7. Kurian KM, Watson CJ, Wyllie AH. DNA chip technology. *J Pathol* 1999; 187: 267–71.
8. Iyer VR, Eisen MB, Ross DT, Schuler G, Moore T, Lee JCF et al. The transcriptional program in the response of human fibroblasts to serum. *Science* 1999; 283: 83–7.
9. Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 1999; 285: 1390–3.
10. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–11.
11. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747–52.
12. Solberg B. DNA-mikromatriser og retten til ikke å vite. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1274–8.