

Genteknikens utveckling 2019



Gentekniknämnden

The Swedish Gene Technology Advisory Board

Inledning

Gentekniknämnden ska varje år lämna en rapport till regeringen som beskriver utvecklingen inom genteknikområdet under det senaste räkenskapsåret. Referaten i rapporten bygger till största delen på naturvetenskapliga artiklar publicerade i internationella tidskrifter, men här finns också referat som rör till exempel lagstiftning.

Ett axplock ur rapporten

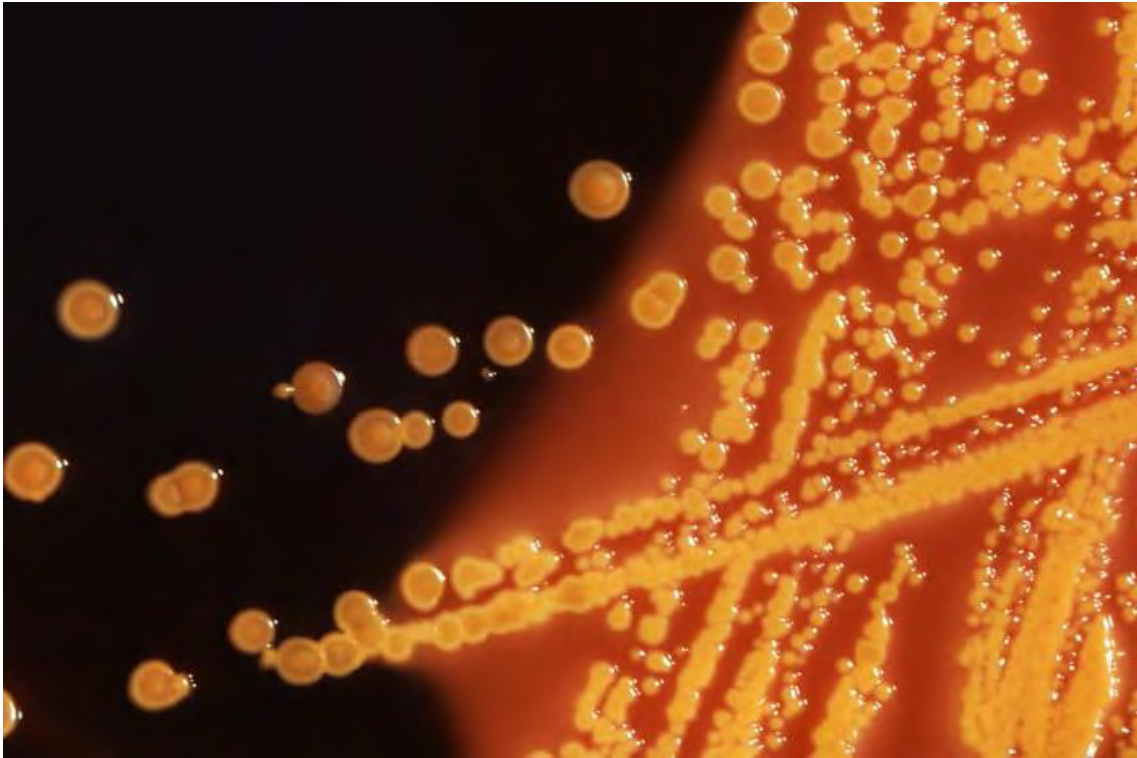
- I slutet av året godkände Filippinerna det gyllene riset för användning som livsmedel och foder. Det är det första land där befolkningen lider av A-vitaminbrist som godkänner riset.
- För första gången har genmodifierade bakteriofager använts framgångsrikt för att behandla en antibiotikaresistent infektion. Bakteriofager är en sorts virus som angriper bakterier..
- Höns har genmodifierats till att värpa ägg med höga halter av proteiner som kan användas i läkemedel. Tillverkningen är begränsad till äggvitan vilket gör att hönsen själva inte påverkas.
- Under våren meddelade det USA-baserade företaget Calyxt att de börjat sälja produkter från en genredigerad sojaböna. Sojabönan har förädlats så att proportionerna av de fettsyror som ingår i fröoljan förändrats.
- Under året uttalade sig Världshälsoorganisationen om ärftlig genredigering och menade att det i dagsläget bör förbjudas i alla länder. Frågan aktualiserades under 2018 när en kinesisk forskare avslöjade att han genredigerat embryon och implanterat dem i en kvinnas livmoder. Experimentet ledde till att världens första genredigerade människor föddes.
- Forskare har genmodifierat bakterier så att de enbart livnär sig på koldioxid från atmosfären - nästan som en växt. Eftersom bakterier används flitigt inom industrin skulle produktionen av till exempel läkemedel kunna bli både enklare och billigare med den nya bakterien.
- I november begärde Europeiska unionens råd att kommissionen ska lägga fram en studie mot bakgrund av EU-domstolens dom där de jämställde genredigerade växter med genmodifierade.
- En klinisk prövning av en CRISPR-baserad genterapi har gett goda resultat. Behandlingen ger patienter med blodsjukdomen sickelcellanemi en ny form av hemoglobin som gör att de inte längre är i behov av regelbundna blodtransfusioner. Fler CRISPR-baserade genterapier är under klinisk prövning, bland annat för behandling av cancer och HIV.

Innehållsförteckning

1	Mikroorganismer	5
1.1	Vegansk glass med genmodifierade mikroorganismer	5
1.2	Eftertraktade ämnen i växten stevia med genteknik.....	6
1.3	Bakterier med syntetisk arvsmassa	6
1.4	Genmodifierad bakterie tillverkar sin egen näring.....	7
2	Växter.....	8
2.1	Traditionellt genmodifierade växter.....	8
2.1.1	Det gyllene riset godkänt som livsmedel i Filippinerna	8
2.1.2	Genmodifierade bomullsfrön som proteinkälla.....	9
2.1.3	Odling av genmodifierad aubergine i Bangladesh	9
2.1.4	Global odling av genmodifierade grödor	10
2.1.5	Hämmad fotorespiration leder till ökad risskörd.....	11
2.2	Genredigerade växter	11
2.2.1	Genredigerade grödor på marknaden i USA	11
2.2.2	Tomatplantor för stadsodling med hjälp av CRISPR/Cas9	12
2.2.3	Gensaxen kan göra lantsorter av ris mer odlingsvärda.....	13
2.2.4	Ris med motståndskraft mot skadegörare.....	13
2.2.5	Gyllene ris med gensaxen CRISPR/Cas9?	13
2.2.6	Virus i kokbananens arvsmassa inaktiverat med gensax.....	13
2.3	Genmodifiering i naturen	14
2.3.1	De första landlevande växterna ”stal” gener från alger	14
2.3.2	Många vilda och odlade växter är naturligt genmodifierade	15
2.3.3	Minst 59 gener horisontellt överförda till gräsart.....	15
2.4	Eurobarometer 2019: Food safety in the EU.....	15
2.5	Gener från vilda växter – en källa till sjukdomsresistens.....	16
3	Djur	18
3.1	Genmodifierade höns värper framtidens läkemedel.....	18
3.2	Tamfåglar med resistens mot fågelinfluensa?	19
3.3	Genredigerade grisar som organdonatorer	19
3.4	De första CRISPR-redigerade reptilerna.....	20
3.5	Insekter.....	21
3.5.1	Sterila insekter med gensax istället för strålning.....	21
3.5.2	Fältförsök med genmodifierade malariamyggor	22

3.5.3	Fältförsök med genmodifierade borrflugor	22
3.5.4	Bananflugor får ny miljöanpassning med gensax.....	22
3.6	Gendrivare	23
4	Människa och medicin.....	25
4.1	Genterapi.....	25
4.1.1	Marknadsgodkända genterapier	27
4.1.2	Lovande genterapi för barn med immunbrist	27
4.1.3	Genterapi med gensaxen CRISPR/Cas9.....	28
4.1.4	Etiska diskussioner om ärftlig genredigering	30
4.2	Uppdaterad CRISPR korrigerar sjukdomsmutationer	32
4.3	Ny metod upptäcker alla tänkbara virus i patientprover	33
4.4	Genmodifierade immunceller bekämpar RS-virus.....	34
4.5	Modifierat virus slår ut antibiotikaresistenta bakterier.....	34
4.6	Odlade blodkärl från stamceller	35
4.7	Genmodifierade svampar i kampen mot malaria	36
4.8	DNA-skadade spermier bakom upprepade missfall?	36
4.9	En möjlig broms för ovanlig form av barncancer	37
4.10	CRISPR i rymden	37
5	Lagstiftningsfrågor	38
5.1	EU-domstolens tolkning av termen mutagenes.....	38
5.1.1	Många genredigerade organismer kan inte identifieras.....	38
5.1.2	Domen i förhållande till inneslutningsdirektivet	39
5.1.3	Från oreglerad till reglerad produkt.....	39
5.1.4	Europeiska unionens råd begär studie av kommissionen	40
5.1.5	Skillnaden mellan traditionell och riktad mutagenes	40
5.1.6	Danmarks etiska råd vill se en teknikneutral lagstiftning.....	40
5.2	Förslag om självbestämmande vid odling.....	41
5.3	Lagstiftning och odling i Afrika.....	41
5.4	Olagliga petunior kan bli lagliga i USA.....	42
5.5	Ryssland satsar på genredigering	43
5.6	Australien moderniserar sin lagstiftning	43
5.7	Polisen får söka misstänkta släktingar i DNA-register	43
6	Ordlista	45
7	Referenser.....	52

1 Mikroorganismer



Kolonier av bakterien *E. coli*. Foto: Center for Disease Control and Prevention.

Mikroorganismer är små levande varelser, ofta bestående av en enda cell, som vi människor vanligtvis inte kan se utan mikroskop. Till mikroorganismer räknas bakterier, arkebakterier och encelliga djur som amöbor, ciliater och encelliga alger. Även svampar räknas som mikroorganismer om de lever som enskilda celler eller som trådar av celler, till exempel mögelsvamp. Inom många industrier används genetiskt modifierade mikroorganismer som proteintillverkande små fabriker. En välstuderad och välanvänd mikroorganism är bakterien *Escherichia coli* (*E.coli*). Den används bland annat för att producera proteiner som används vid tillverkning av biologiska läkemedel och vid produktion av livsmedel. Andra organismer som används är till exempel olika sorters mikrosvampar.

1.1 Vegansk glass med genmodifierade mikroorganismer

Det USA-baserade uppstartsföretaget *Perfect Day* lanserade under sommaren en laktosfri, vegansk glass som innehåller samma proteiner som mjölk. Till sin hjälp har de svampar av släktet *Trichoderma* som modifierats med gener för kasein och vassleprotein, de huvudsakliga proteinerna i komjölk. Det är alltså genmodifierad *Trichoderma* och inte kor som producerar de proteiner som behövs för att tillverka olika mjölkprodukter. Till skillnad mot produkter som baseras på till exempel sojaproteiner innehåller företagets mjölkprodukter exakt samma proteiner som komjölk. Veganglassen är den första produkt företaget låtit konsumenter ta del av, ännu så länge i begränsad skala.¹

1.2 Eftertraktade ämnen i växten stevia med genteknik

Avansya, ett samriskföretag mellan *Cargill* and *Royal DSM*, har startat den första kommersiella produktionen av det kalorifria sötningsmedlet *Eversweet*. Sötningsmedlet innehåller ämnen från växten stevia. Det finns flera så kallade steviolglykosider i stevia. Den som kallas Reb A finns i tillräcklig mängd för att kunna utnyttja stevia kommersiellt, men det ämnet har en bitter eftersmak. Två andra glykosider i stevia, Reb M och Reb D, är mer eftertraktade, men finns bara i små mängder i steviabladen. Den nya produkten är framtagen genom att modifiera jästsvamp med gener från stevia och andra växter. Dessa gener producerar enzymer som kan omvandla enkla sockerarter som sackaros, glukos och fruktos till steviolglykosiderna Reb M och Reb D.

Ett annat företag, *Sweegen*, låter först genmodifierade jästsvampar producera de enzymer som behövs för att bilda ett av dessa ämnen, Reb M. Därefter renas enzymerna fram och blandas med extrakt av steviablاد. I oktober lämnade den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) sitt vetenskapliga yttrande om den sistnämnda produkten. Slutsatsen från EFSA:s panel för livsmedelstillsatser och smakämnen var att det inte fanns några säkerhetsrisker med produktionen av Reb M.²

1.3 Bakterier med syntetisk arvsmassa

Syntetisk biologi är en disciplin som kombinerar naturvetenskap och ingenjörskonst. I en artikel som publicerades under året beskriver en forskargrupp hur de med *E. coli*-bakterier som förlaga fogat samman syntetiska DNA-molekyler till en fungerande arvsmassa. De förde sedan in den syntetiska arvsmassan i bakterieceller som saknade egen arvsmassa. Forskarna kunde därefter observera hur bakteriecellerna lät sig styras av den syntetiska arvsmassan och börja tillverka proteiner, växa och föröka sig. Tidigare har delar av, och hela arvsmassor av mindre storlek monterats ihop på liknande sätt med olika virus, jästsvampar och bakterier som förlagor. Studien skiljer sig från de tidigare bland annat genom att arvsmassan hos *E. coli* är fyra gånger så stor som den hos tidigare rekordhållare.

Inom den syntetiska biologin vill man bland annat skräddarsy organismer så att de på ett effektivt sätt kan utföra vissa uppgifter, som exempelvis producera komponenter för tillverkning av läkemedel, biobränsle eller livsmedel. Forskare inom syntetisk biologi arbetar bland annat med att studera hur mycket man kan minska ner en organisms arvsmassa och ändå få den att fungera. Med den minimerade organismen som chassi kan sedan en produktionsorganism skräddarsys.

I den aktuella studien har forskarna minskat ner antalet så kallade kodoner i DNA: t. Aminosyror är byggstenarna i proteiner och DNA är uppbyggt av fyra nukleotider. En nukleotid består av fosfat, socker och en av de fyra kvävebaserna som förkortas A, T, G och C (bild 1). I en gen motsvarar en tripplett av kvävebaser en viss aminosyra. Dessa trippletter kallas kodoner. Exempelvis står kodonet ACC i en gen för aminosyran tryptofan, TCA för serin och CTT för valin. Om en sekvens i en gen består av ACC TCA CTT så kommer proteinet som genen kodar för att innehålla aminosyror tryptofan, serin och valin. Vissa aminosyror har fler än ett kodon, serin har till exempel sex stycken. Totalt finns det 64 kodoner, men forskarna har minskat ner antalet till 61 i den syntetiska bakterien.

De har inte studerat det ännu, men tidigare studier har visat att bakterier med färre kodoner kan vara virusresistenta. Virusangrepp på bakterier som används som produktionsorganismer orsakar både ekonomiska och tidsmässiga förluster inom industrin. En resistent bakterie skulle därför minska risken för produktionsstopp och trygga framställningen av insulin och andra läkemedel.³



Kromosomer är uppbyggda av DNA och DNA är i sin tur uppbyggt av fyra olika nukleotider. En nukleotid består av fosfat, socker och en av de fyra kvävebaserna adenin (A), tymin (T), cytosin (C) och guanin (G). I en gen motsvarar en tripplett av kvävebaser en viss aminosyra. Copyright: Gunilla Elam.

1.4 Genmodifierad bakterie tillverkar sin egen näring

Inom biologin kan organismer delas upp i två grupper beroende på hur de skaffar energi. Den ena gruppen livnär sig på andra organismer och den andra omvandlar koldioxid och vatten till energi via fotosyntesen. Till den senare gruppen hör växter. Nu har forskare genmodifierat *E. coli*-bakterier så att de likt växter kan livnära sig på koldioxid. Därmed har de modifierade bakterierna flyttats över från den första till den andra gruppen.

För att förändra bakterien på ett så fundamentalt plan, raderade forskarna en serie gener som styr omsättningen av socker. Samtidigt förde de in gener som gav bakterien de grundläggande förutsättningarna att livnära sig på koldioxid. Till en början fortsatte dock bakterierna att söka sig till socker för att få energi. De förvarades då under en längre tid i en miljö där socker var en bristvara. Med tiden uppstod spontana mutationer hos vissa bakterier, mutationer som förfinade och förstärkte systemet att använda koldioxid som energikälla. Dessa bakterier fick stora fördelar eftersom de inte längre var beroende av en bristvara. Ungefär ett år och 300 generationer senare bestod hela kolonin av en enda sorts genmodifierad bakterie, som med elva spontana mutationer helt kunde livnära sig på koldioxid från atmosfären.

Förutom att illustrera hur evolutionen fungerar så skulle bakterier som livnär sig på koldioxid troligtvis vara både billigare och enklare att använda som produktionsorganismer.⁴

2 Växter



Det gyllene riset. Foto: Isagani Serrano, Image collection of the International Rice Research Institute.

2.1 Traditionellt genmodifierade växter

Vid den traditionella formen av genetisk modifiering förs en isolerad DNA-sekvens in i celler och blir där en del av de miljarder baspar som bygger upp en växts arvsmassa. Det kan till exempel röra sig om en gen eller delar av en gen. DNA:t kan vara isolerat från samma art som man för in det i, eller från en helt annan art. Kommer DNA-sekvensen från samma eller en korsningsbar art blir resultatet en cisgen organism, i annat fall kallas organismen transgen. Vare sig man för in en potatisgen i en potatis, eller en bakteriegen i en potatis, så blir resultatet en genetiskt modifierad organism som ska regleras. Man kan med genmodifiering till exempel stänga av proteinproduktionen från en gen i växten, eller få växten att producera ett helt nytt protein. I båda fallen får växten en ny egenskap, till exempel att den kan motstå angrepp från skadegörare.

2.1.1 Det gyllene riset godkänt som livsmedel i Filippinerna

Det gyllene riset är modifierat för att producera betakaroten i riskornen (bild 2). Karotenoider är röda, gula och orangea pigment som finns i många blommor, frukter och grönsaker. Vissa karotenoider, till exempel betakaroten, kan i kroppen omvandlas till A-vitamin. Brist på A-vitamin är ett stort problem i vissa delar av världen. Världshälsoorganisationen beräknar att 250 miljoner barn i förskoleåldern lider av A-vitaminbrist och att det leder till blindhet hos mellan 250 000 och 500 000 barn per år.⁵

I slutet av året blev Filippinerna det första land med allvarliga problem med A-vitaminbrist som godkände det gyllene riset. Tidigare har riset godkänts i Australien, Nya Zeeland, Kanada och USA. Det gyllene riset planeras dock inte att säljas i de sistnämnda länderna. Ansökningarna skickades in av det internationella risforskningsinstitutet (IRRI) för att handeln inte ska störas vid en eventuell inblandning av det gyllene riset i konventionellt ris. Utsäde kommer att distribueras till resurssvaga lantbrukare, men innan dess måste riset få ett godkännande för storskalig uppförökning och registreras som en sort. Godkännandet i december gällde bearbetning och användning av riset som livsmedel och foder. Det ris som nu godkänts har utvecklats av IRRI i samarbete med *Philippine Rice Research Institute* (PhilRice).⁶

2.1.2 Genmodifierade bomullsfrön som proteinkälla

USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet har godkänt en genmodifierad bomull som har mycket låga halter av gossypol i sina frön. Gossypol är ett ämne som är giftigt för människor och djur, med undantag för idisslare. Vuxna idisslare kan klara ett visst intag av gossypol eftersom det binder till proteiner i en av kons fyra magar, våmmen. På grund av de höga halterna av gossypol i konventionell bomull, används inte de proteinrika bomullsfröna som livsmedel, och endast i begränsad utsträckning som foder. Den genmodifierade bomullen kan odlas både för sina fibrer och som en källa till olja och protein. Bomullen har utvecklats av forskare vid *Texas A&M University*, vars förhoppning är att bomullen ska börja odlas i länder där delar av befolkningen lider av undernäring.⁷

2.1.3 Odling av genmodifierad aubergine i Bangladesh

Aubergine är en billig och populär gröda i Bangladesh och en viktig inkomstkälla för småskaliga lantbrukare. Den allvarligaste skadegöraren på aubergine i Asien är malen *Leucinodes orbonalis*. Malens larver angriper blad och blommor och borrar sig in i frukterna vilket gör att de inte går att sälja. För att skydda odlingarna besprutas konventionella auberginefält två till tre gånger i veckan med insektsbekämpningsmedel, i vissa fall så mycket som två gånger per dag. Trots användningen av bekämpningsmedel förlorar aubergineodlarna i Bangladesh mellan 30 och 60 procent av sin skörd på grund av larvangreppen.

I oktober 2013 marknadsgodkände Bangladesh aubergine som genmodifierats för att ge motståndskraft mot malen. *Bt*-brinjal, som de genmodifierade auberginerna kallas i vissa delar av Asien, började odlas i liten skala 2014. Det rörde sig då om 20 lantbrukare i fyra distrikt. Fyra år senare odlade 27 012 lantbrukare *Bt*-brinjal.

International Food Policy Research Institute (IFPRI) har studerat hur odling av *Bt*-brinjal påverkat användningen av bekämpningsmedel och lantbrukarnas ekonomi. Resultaten visar att antalet bekämpningstillfällen var 51 procent färre, och mängden bekämpningsmedel 39 procent lägre, vid odling av genmodifierad aubergine i jämförelse med konventionell. Skörden var 41 procent högre i fält med *Bt*-brinjal och kostnaderna för bekämpningsmedel 47 procent lägre än för lantbrukare som odlade konventionell aubergine.⁸

2.1.4 Global odling av genmodifierade grödor

Under 2018 odlades genetiskt modifierade grödor i 26 länder på en sammanlagd areal om drygt 190 miljoner hektar. De länder som tillkommit sedan 2017 var Indonesien som odlade torktoleranta sockerrör och Konungariket Eswatini (tidigare Swaziland) som odlade insektsresistent bomull. De största arealerna med genmodifierade grödor odlades i USA, följt av Brasilien, Argentina, Kanada, Indien och Paraguay.

Genmodifierad sojaböna odlades på 78 procent av den totala sojabönsarealen i världen. Motsvarande siffra för bomull var 76 procent, för majs 30 procent och för raps 29 procent. Övriga genmodifierade grödor som odlades kommersiellt under 2018 var insektsresistent aubergine, virusresistent squash, virusresistent papaya, insektsresistent sockerrör, torktolerant sockerrör, färgtistel med högt innehåll av oljesyra, herbicidtolerant alfalfa och en för djuren mer lättsmält alfalfa, herbicidtolerant sockerbeta, bladmögelsresistent potatis och potatis som inte mörknar vid skada, äpplen som inte mörknar vid skada och ananas som innehåller höga halter antocyanin och därför har ett rosa fruktkött istället för gult.



Copyright: Gunilla Elam

En genmodifierad gröda är godkänd för odling inom EU. Det är en fodermais som är resistent mot skadegöraren majsmott och som godkändes för drygt 20 år sedan. Majsen odlades på totalt cirka 121 000 hektar i Spanien och Portugal, varav cirka 95 procent av arealen i Spanien. Det motsvarar 35 procent av den totala majsproduktionen i Spanien och sex procent av Portugals. Det som godkänns är en så kallad transformationshändelse (eng. *event*) och den transformationshändelse som är godkänd inom EU har beteckningen MON810. Det är dock inte den som odlas. MON810 har korsats med olika konventionella majssorter och i oktober 2019 fanns cirka 140 majssorter som innehåller MON810 på EU:s gemensamma sortlista. När det gäller import och bearbetning och användning som livsmedel och foder är 73 transformationshändelser godkända inom EU varav sexton godkändes eller omgodkändes under 2019. Utöver det är åtta nejlikor godkända, varav en godkändes och en omgodkändes under året.⁹

2.1.5 Hämmad fotorespiration leder till ökad risskörd

Enzymet rubisco är ett av de vanligaste proteinerna på planeten och ett nyckelenzym i växternas fotosyntes då koldioxid och vatten, med hjälp av solens energi, omvandlas till kolhydrater och syre. Rubisco är dock ett ineffektivt enzym eftersom det inte bara reagerar med koldioxid utan också med syre. När rubisco reagerar med syre startar en process som kallas fotorespiration. Den processen kräver energi som istället hade kunnat användas till att producera biomassa.

I början av januari publicerades en artikel där forskare i USA med hjälp av genmodifiering fått fotorespirationen i tobaksplanter att ta en genväg och därmed spara energi. I fältförsök ledde det till en skördeökning på upp till 40 procent. De amerikanska forskarna använde tobak eftersom den bland annat är lätt att modifiera och har en kort livscykel. De var dock optimistiska när det gäller att modifiera andra grödor på samma sätt.¹⁰

En månad senare publicerade kinesiska forskare en artikel där de rapporterade hur de med hjälp av genmodifiering, lyckats hämma fotorespirationen i en av världens viktigaste grödor, ris. Det ledde till grönnare och större risplanter och en skördeökning på upp till 27 procent.¹¹

2.2 Genredigerade växter

Genredigering kan användas för att via riktade mutationer ge växten en ny egenskap, utan att något nytt DNA integreras i dess arvs massa. Det är ett sätt att med precision finjustera enskilda egenskaper i en i övrigt bra växtsort. Tekniken kan också användas för att på en eller några få generationer domesticera vilda växter utan att några av den vilda växtens goda egenskaper går förlorade. Detta har tidigare visats i bland annat tomat och gyllenbär.¹²

De tekniker som används kallas populärt för gensaxar. De första tekniker som användes var zinkfinger nukleas-tekniken och tekniker som bygger på meganukleaser. De började utvecklas under 1990-talet. Under 2009 började TALEN-tekniken användas och under 2013 fick CRISPR/Cas9 sitt stora genomslag i forskarvärlden.

Vid traditionell mutationsförädling används mutagena ämnen eller mutationsframkallande strålning för att skapa variation i växtmaterialet. Det leder till slumpmässiga mutationer över hela arvs massan. Används en gensax kan man på förhand bestämma var mutationen ska ske.

I juli 2018 meddelade EU-domstolen att genredigerade organismer ska regleras på samma sätt som genmodifierade, även i de fall slutprodukten inte innehåller något nytt DNA. Däremot regleras inte växter som förädlats med hjälp av traditionell mutagenes.¹³

2.2.1 Genredigerade grödor på marknaden i USA

Under 2019 meddelade det USA-baserade företaget *Calyxt* att de börjat sälja produkter från en genredigerad sojaböna. Det verktyg de använt var gensaxen TALEN. Sojabönan har förädlats så att proportionerna av de fettsyror som ingår i fröoljan förändrats. Det gör att oljan inte härsknar (oxiderar) och att den inte behöver härdas. Vid partiell härdning bildas bland annat transfetter som kan påverka hälsan negativt.

De produkter som börjat säljas är en olja som kallas *Calyno* och som innehåller 80 procent av fettsyran oljesyra och en foderprodukt i form av sojabönsmjöl. *Calyxt* har flera andra genredigerade grödor på gång, bland annat ett vete med högt fiberinnehåll som de planerar att lansera under 2022.¹⁴

Företaget *Arcadia Bioscience* har börjat sälja en sort av hampa som ingår i ett större kommande sortiment som kallas *GoodHemp*. Företaget använder bland annat CRISPR/Cas9 i sin förädling. Den sort som lanserades under 2019 producerar i princip inget tetrahydrocannabinol (THC) och är resistent mot gråmögel. THC är den huvudsakliga substansen i cannabis som ger ett rus. Enligt företaget är ett problem för hampaodlare att även om de odlar hampa med tillåtna halter av THC kan plantor dyka upp som innehåller THC över gränsvärdet. Det innebär att odlingarna måste förstöras.¹⁵ Ett annat USA-baserat företag som använder CRISPR/Cas9 i förädling av hampa är *Sunrise Genetics*.¹⁶

Sedan några år tillbaka odlas en herbicidtolerant raps i Kanada och USA. Det är en genredigerad raps, som framställts med en teknik som kallas oligonukleotid-styrd mutagenes. Med tekniken kan specifika ändringar av arvsmassan introduceras utan att DNA-spiralen klipps itu, som är fallet med nuvarande användningen av gensaxarna.¹⁷ *Cibus*, det företag som utvecklat rapsen, har andra grödor på gång, till exempel en raps med mindre benägenhet att öppna sina fröskidor och sprida sina frön före skörd och raps med motståndskraft mot mögelsvampen *Sclerotinia sclerotiorum*.¹⁸

Exempel på andra grödor som närmar sig ett marknaden är den mer hållbara romansalladen *GreenVenus* och champinjoner som inte mörknar när de utsätts för tryck.¹⁹

2.2.2 Tomatplantor för stadsodling med hjälp av CRISPR/Cas9



Den urbana tomaten. Foto: Lippman Lab, Cold Spring Harbor Laboratory

Forskare i USA har med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 utvecklat tomatplantor för stadsodling. Plantorna liknar en bukett där själva blommorna i buketten ersatts av körsbärstomater. De två gener som forskarna redigerat gjorde att plantorna slutade växa tidigare än normalt och blev mer kompakta. Istället för att fortsätta växa på höjden och bredden använde plantorna sin energi till att producera blommor och frukter. Växter som mognar snabbt och ger god skörd på liten yta är enligt forskarna egenskaper som passar väl för stadsodling. Men det kan också finnas andra användningsområden. Enligt forskarna har till exempel NASA visat intresse för tomatplantorna.²⁰

2.2.3 Gensaxen kan göra lantsorter av ris mer odlingsvärda

Forskare vid Kinas nationella risforskningsinstitut har använt gensaxen CRISPR/Cas9 för att göra lantsorter mer odlingsvärda. En lantsort är en gröda som inte förädlats formellt, är lokalt anpassad och förknippad med lokala odlingsystem. De moderna rissorterna i Kina härstammar från ett fåtal lantsorter. Det innebär att den genetiska variationen är låg bland de sorter som odlas idag. Lantsorter har många goda egenskaper, men saknar vissa som gör dem odlingsvärda. Exempelvis gör vissa lantsorters växtsätt att de har en tendens att lägga sig ner (liggsäd).

De kinesiska forskarna använde CRISPR/Cas9 för att inaktivera en gen i lantsorterna Kasalath och TeTePu. I och med det blev plantorna lägre och höll sig i större utsträckning upprätt. I fältförsök visade forskarna att de plantor som muterats med gensaxen gav högre skörd än kontrollplantorna och att de behållit de goda egenskaperna som till exempel motståndskraft mot sjukdomar.²¹

2.2.4 Ris med motståndskraft mot skadegörare

Av all den mat vi äter kommer 80 procent från växtvärlden och växterna producerar 98 procent av det syre vi andas, men det vi odlar utsätts för många påfrestningar. Varje år går upp till 40 procent av de grödor vi odlar förlorade till följd av skadegörare och växtsjukdomar.²²

Bakterien *Xanthomonas oryzae pv oryzae* är en allvarlig skadegörare på ris. Bakterien utsöndrar så kallade TALE-proteiner som binder till gener i risets arvs massa. De gener som TALE-proteinerna binder till kallas SWEET och har till uppgift att transportera socker i risplantan. När TALE-proteinerna binder till risets SWEET-gener ökar transporten av socker ut ur risets celler och kan användas av bakterierna som näringskälla. Man kan likna TALE-proteinerna vid nycklar som kan öppna risplantans sockerförråd. Utan socker svälter bakterien och kan inte föröka sig och orsaka sjukdom.

Med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 har forskare från bland annat det internationella risforskningsinstitutet i Filippinerna, ändrat i risets SWEET-gener på så sätt att bakteriernas nycklar inte passar och att de därmed inte kan orsaka sjukdom.²³

2.2.5 Gyllene ris med gensaxen CRISPR/Cas9?

Att ett blomkålshuvud är orangefärgat och inte vitt beror på en mutation i en gen som kallas just *Orange*. Forskare från Japan har med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 introducerat en mutation i motsvarande gen i risceller. Det resulterade i cellodlingar som producerar betakaroten, ett ämne som i kroppen omvandlas till A-vitamin. Från de orangefärgade cellerna kan forskarna sedan regenerera hela plantor, men än så länge rör det sig enbart om cellodlingar.²⁴

2.2.6 Virus i kokbananens arvs massa inaktiverat med gensax

Viruset *banana streak virus* identifierades för första gången i Västafrika 1958. Idag finns viruset i de flesta länder som producerar bananer. Viruset integreras i bananplantornas arvs massa och kan där ligga vilande. När en planta utsätts för stress, som till exempel vid vattenbrist, aktiveras viruset och kan då göra stor skada. Viruset kan också aktiveras när plantor förökas upp på laboratorium.

Forskare från Kenya och USA har med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 slagit ut viruset i bananplantors arvs massa. Det innebär att viruset inte kan aktiveras och starta en infektion när plantorna utsätts för någon form av stress.

Det fungerade i växthus, men forskarna påpekar att för att verkligen verifiera att det fungerar, måste de genredigerade bananplantorna utvärderas i fält under flera generationer.

Den banansort forskarna använde var en så kallad kokbanan. Den innehåller mindre socker och mer stärkelse än de dessertbananer vi vanligtvis äter i Sverige. Kokbanan är en viktig gröda på den afrikanska kontinenten. I Uganda, Rwanda och Burundi, består över 30 procent av det dagliga kaloriintaget av banan, i vissa regioner upp till 60 procent.²⁵

2.3 Genmodifiering i naturen

När genetiskt material överförs mellan obesläktade eller avlägset besläktade arter kallas det horisontell genöverföring. Den här typen av genöverföring är ett välkänt fenomen bland encelliga organismer som till exempel bakterier och har länge setts som en viktig process i bakteriernas evolution. I och med den snabba utvecklingen av tekniker för analys av genetiskt material har forskare även börjat studera horisontell genöverföring bland organismer med betydligt mer komplex arvs massa än bakterier. Forskare har till exempel visat att svampgener överförs till ärtlus, vilket gjorde att lusen kunde producera karotenoider²⁶ och både vild och odlad sötpotatis har aktiva bakteriegener i sin arvs massa.²⁷

Sedan Darwins tid har mycket av evolutionsteorin baserats på det naturliga urvalet, det vill säga att individer med egenskaper som gör att de är anpassade till den aktuella miljön oftare överlever, fortplantar sig och sprider sina gener till kommande generationer. Grunden för det naturliga urvalet är att alla individer inom en art inte har samma genuppsättning. Till följd av mutationer har olika individer olika varianter av en viss gen. Att inte enbart förlita sig på att positiva mutationer uppstår utan också integrera gener från andra arter i sin arvs massa kan ge en konkurrensfördel. Hur viktig horisontell genöverföring är för växternas evolution är något som diskuterats de senaste åren. I en översiktsartikel som publicerades under 2019 menar forskare från *Plant Evolution Lab* vid Cornelluniversitetet att det inte är någon tvekan om att horisontell genöverföring haft en djupgående inverkan på växters evolution.²⁸

2.3.1 De första landlevande växterna "stal" gener från alger

En gelatinös klump på en våt sten ledde till upptäckten att jordbakterier troligtvis hjälpte växterna att erövra land. De första växterna på jorden var vattenlevande alger och för att överleva på land krävdes helt nya egenskaper. En tysk fykolog (algexpert) stötte 2006 på en ovanlig alg. Det visade sig att algen upptäckts i Frankrike redan 1845, men aldrig beskrivits vetenskapligt förrän nu då den getts namnet *Spirogloea muscicola*. I en studie publicerad under året visar den tyske forskaren och samarbetspartners i andra länder, att dessa egenskaper troligtvis "stulits" från en helt annan art, en jordbakterie som varit landlevande i miljarder år. Istället för att uppfinna hjulet igen "stal" troligtvis de tidiga landlevande växterna gener från bakterien och inkorporerade dem i sin egen arvs massa.²⁹

2.3.2 Många vilda och odlade växter är naturligt genmodifierade

Nu när många arters hela arvsmassa finns digitalt i databaser är det relativt enkelt att studera hur vanligt horisontell genöverföring är bland växter och djur.

I en studie som publicerades under året visar forskare att DNA från jordbakterien *Agrobacterium* sp. finns i så väl odlade som vilda växter. Bland de arter som naturligt genmodifierats finns humle, valnöt, wasabi, jordnöt, trädgårdsnejlika, amerikanskt tranbär och vitblåra. Tidigare har forskare visat att bakteriegeneter även finns i arvsmassan hos bland annat gulsporre, sötpotatis och flera arter av tobak.³⁰

2.3.3 Minst 59 gener horisontellt överförda till gräsart

Gräset *Alloteropsis semialata* har tidigare förmodats bära på åtminstone två gener från en annan art. Nu har dess arvsmassa studerats i detalj. Det visade sig att förutom de två tidigare kända generna fanns ytterliga 57 främmande gener i gräsets arvsmassa och att dessa gener härstammar från åtminstone nio olika arter. De flesta av de horisontellt överförda generna var aktiva och forskarna visar att det gett *Alloteropsis semialata* nya egenskaper. Funktionella horisontellt överförda gener hittades även i fem andra arter av gräs.

En av forskarnas slutsatser är att horisontell genöverföring är utbrett bland gräsarter och att den här typen av processer tycks vara en potent evolutionär kraft. En av författarna till artikeln uttrycker det på följande sätt: *Grasses are simply stealing genes and taking an evolutionary shortcut.*³¹

2.4 Eurobarometer 2019: Food safety in the EU

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) har genomfört en undersökning om EU:s befolknings attityder till livsmedelssäkerhet. På frågan vilka av elva områden som de utfrågade hört talas om, och som bekymrar dem, hamnade rester av antibiotika, hormoner och steroider i kött högst upp med 44 procent. I Sverige var siffran betydligt högre, 75 procent. Genetiskt modifierade livsmedel och drycker hamnade på åttonde plats med 27 procent av EU:s befolkning och 21 procent av de tillfrågade svenskarna. Mest oroad över genetiskt modifierade ingredienser var man i Litauen, Bulgarien, Grekland och Lettland och minst i Malta och Finland. Även om frågorna inte var exakt samma i den senaste undersökningen från 2010, så hamnade genetiskt modifierade ingredienser då på fjärde plats med 66 procent.

På frågan om vilka källor de tillfrågade litar på när det gäller information om livsmedelssäkerhet hamnade forskare i topp med 82 procent av de tillfrågade inom EU och 94 procent av svenskarna. Minst förtroende hade kändisar, bloggare och influerare med 19 procent inom EU och tre procent bland svenskarna.³²

2.5 Gener från vilda växter – en källa till sjukdomsresistens

För cirka 10 000 år sedan började människan samla in och odla vilda växter med egenskaper som passade hennes syften. Det kunde kanske röra sig om ett gräs som på grund av en mutation producerade större frön än sina artfränders. När Mendels ärtlighetslära återupptäcktes vid slutet av 1800-talet inleddes en mer systematisk växtförädling. Ett exempel på hur vi människor genetiskt förändrat vilda växter för våra egna behov är de olika kålsorterna (se bild på sidan 16).

Under domesticeringen och vidare förädling har variationen i de så kallade R-generna minskat. R-gener är gener som ger motståndskraft mot olika skadegörare och växtsjukdomar. Variationen av R-gener finns kvar i vilda växter, men de grödor vi odlar har med människans hjälp genomgått så många genetiska förändringar att de i många fall inte går att korsa med de vilda arter de härstammar från. I de fall en korsning fungerar följer oönskade gener från den vilda växten med och förädlingsarbetet blir mycket tidskrävande.



Den vilda kålen har via domesticering och förädling gett upphov till så vitt skilda grödor som blomkål, vitkål, brysselkål, broccoli och kålrabbi. Copyright: Gunilla Elam

Forskare har nu utvecklat en metod som gör att de på kort tid kan identifiera lämpliga R-gener i vilda växters arvs massa. Enligt forskarna tog det arbetet tidigare många år. Med den nya tekniken kan de hitta generna inom några månader och för en betydligt billigare penning.

Svartrost är en allvarlig skadegörare på vete. I artikeln som beskriver den nya metoden testade forskarna att identifiera och isolera R-gener i en population av en vild vetesläkting (*Aegilops tauschii*). Inom några månader hade de isolerat fyra gener som ger motståndskraft mot svartrost, gener som med hjälp av genteknik kan föras in i vete.

Metoden kan även användas för att identifiera R-gener i vilda föregångare till andra viktiga livsmedelsgrödor som till exempel majs, ris, potatis och sojaböna. Vid en sjukdomsepidemi kan ett register av R-gener matchas mot den aktuella skadegöraren, och genen som ger resistens kan användas för att modifiera grödan.

Förutom att vara snabb och kostnadseffektiv, menar forskarna att deras metod skulle kunna bidra till en minskad användning av bekämpningsmedel och till en säkrare global livsmedelsförsörjning.³³

3 Djur



3.1 Genmodifierade höns värper framtidens läkemedel

Biologiska läkemedel har det senaste decenniet bidragit till förbättrade behandlingar av bland annat ledgångsreumatism och cancer. Gemensamt för biologiska läkemedel är att den aktiva substansen har biologiskt ursprung. Substanserna tillverkas till exempel av genmodifierade celler eller bakterier i ett laboratorium. Mängden aktiv substans som en cell- eller bakteriekultur kan producera är liten vilket ofta bidrar till att framställningen av ett läkemedel är tidskrävande och dyr. Forskare har tidigare visat att det är möjligt att öka mängden tillverkat protein genom att använda större genmodifierade djur. Redan 2009 godkändes läkemedlet *Atryn* vars aktiva substans antitrombin renats fram ur mjölk från genmodifierade getter.³⁴

Forskare vid bland annat Roslininstitutet i Skottland har genmodifierat höns så att höga halter av de humana proteinerna interferon alfa och makrofag-CSF produceras i äggvitan. Båda dessa proteiner är medicinskt relevanta och har potential att verka som aktiva substanser i läkemedel. Eftersom produktionen av de två proteinerna är begränsad till äggvitan, påverkas inte hönsen i övrigt. Forskarna poängterar att höns är produktiva och kostnadseffektiva att husera. I snitt värper en höna 300 ägg per år, och redan efter tre ägg är tillverkningen av de önskade proteinerna uppe i kliniskt relevanta halter.³⁵

3.2 Tamfåglar med resistens mot fågelinfluensa?

Fågelinfluensa är den gemensamma benämningen på flera varianter av ett virus som främst sprids mellan fåglar. Även om det är ovanligt kan vissa varianter av viruset smitta människor. För uppfödare av tamfåglar är fågelinfluensa ett ständigt hot eftersom viruset sprider sig snabbt och kan döda alla fåglar på en gård.

I en studie publicerad under året visar en grupp forskare hur virusets skulle kunna hejdas med hjälp av genteknik. Eftersom virus saknar förmåga att själva föröka sig använder de funktioner i värdens celler. När det gäller fågelinfluensaviruset är proteinet ANP32A viktigt. Med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 stängde forskarna av ANP32A-genen i celler från tamfåglar. Därefter infekterade de cellerna med viruset och i de celler som saknade ANP32A-genen, kunde viruset varken föröka sig eller sprida sig till omkringliggande celler. Än så länge har det bara testats på celler, men resultaten tyder på att det kan vara möjligt att avla fram virusresistent fåglar. Resistenta tamfåglar skulle kunna innebära en ökad ekonomisk trygghet för uppfödare och minska risken för pandemier bland människor.³⁶

3.3 Genredigerade grisar som organdonatorer

I Sverige dör ungefär en person i veckan i väntan på en organdonation.³⁷ Den ständiga bristen på organ har lett forskare till att undersöka möjligheten att använda organ från djur, så kallad *xenotransplantation*.

På en forskningsstation i Kina bökar nu grisar som genredigerats så att de har potential att bli framtidens organdonatorer. Grisar har länge varit starka kandidater som donatorer vid xenotransplantation. Det beror framför allt på att människan och grisens organ är ungefär lika stora. Vid all form av transplantation är en av utmaningarna att förhindra att mottagarens immunförsvar stöter bort det nya organet. Ju närmare släkt mottagare och donator är, desto bättre är förutsättningar att transplantationen lyckas.

För att överbrygga de genetiska skillnaderna och få en mottagares immunförsvar att acceptera ett organ från en helt annan art krävs en rad justeringar. Gener vars proteiner aktiverar mottagarens immunförsvar behöver stängas av. Samtidigt behöver gener vars proteiner har en dämpande effekt på människans immunförsvar sättas in i grisens arvsmassa. Varje art har dessutom egna så kallade *retrovirus* infogade i arvsmassan. Dessa virus är rester av gamla virusinfektioner och det kan inte uteslutas att retrovirus från gris överförs till människa vid en xenotransplantation och att det där ger upphov till sjukdom. För att göra grisen till en säkrare donator behöver grisens retrovirus inaktiveras.

Forskarna bakom studien har med gensaxen CRISPR/Cas9 tagit fram grisar utan retrovirus och med tretton genredigeringar som ska minska risken för avstötning. Grisarna verkar enligt forskarna vara helt friska, fertila och ha väl fungerande organ. De redogör bland annat för laboratorieresultat som visar att celler från de genredigerade grisarna accepteras väl av celler från människans immunförsvar. De har även börjat transplantera organ från de genredigerade grisarna till apor. Om alla tester går bra förutspår forskarna att en första xenotransplantation från de genredigerade grisarna till människa kan ske inom fem år.³⁸



Två ödlor av arten *Anolis sagrei*, en vildtypsbrun och en genredigerad albino. Foto: Ashley Rasys och Hannah Schriever

3.4 De första CRISPR-redigerade reptilerna

En av vår tids största åtaganden inom genetisk forskning är att förstå informationen i vår och andra arters arvs massa. Med gensaxen CRISPR/Cas9 kan forskare föra in riktade mutationer i arvs massan. Ett proteins funktion kan till exempel studeras genom att genen som kodar för proteinet stängs av med hjälp av en gensax. Tekniken har visat sig användbar i otaliga studier av växter, fiskar, fåglar, groddjur och däggdjur. Reptiler har länge varit ett undantag där CRISPR-tekniken av olika anledningar inte alls fungerat.

För att alla celler i en organism ska bära på en CRISPR-redigerad gen är en vanlig metod att injicera ett CRISPR-komplex i ett befruktat ägg som ännu inte hunnit dela sig. Redigeringen kommer då att finnas med i kroppens alla celler när ägget delar sig, utvecklas till ett embryo och fortsätter växa. En svårighet med att använda den metoden på reptiler är att reptilhonor kan spara spermier i äggledarna för att befrukta sina ägg vid ett senare tillfälle. Det senare tillfället är svårt för forskare att känna till. Ett befruktat reptilägg är dessutom omslutet av ett elastiskt skal som är svårt att tränga igenom med en injektionsnål utan att ägget tar skada.

Under året har en forskargrupp utvecklat en ny metod för att genredigera reptiler. Istället för att injicera CRISPR-komplexet i befruktade ägg fördes det in i omogna ägg i äggstockarna hos ödlehonor. Reptilerna som var studiens fokus är en sorts ödlor som kallas anolisar och som vanligtvis har en kamouflerande brun färg. Genen som forskarna redigerade kodar för tyrosinas, ett enzym som behövs för att bilda ödlans bruna pigment. På ett illustrativt sätt blev de ödlor där genredigeringen lyckats vita, alltså helt utan pigment.

Den nya metoden gör det möjligt att använda CRISPR/Cas9 även i reptiler vilket i förlängningen kan leda till ökad kunskap om reptiler, deras ekologi och utveckling. Forskarna bakom studien hoppas också kunna använda de genredigerade anolis-ödlorna som modell för att studera albinism hos människa.³⁹

3.5 Insekter

3.5.1 Sterila insekter med gensax istället för strålning

Ett sätt att minska en population av insekter som sprider sjukdomar, eller insekter som skadar det vi odlar, är att släppa ut sterila insekter. Logiken bakom det är att när sterila hanar parar sig med honor i naturen produceras ingen avkomma och populationen minskar.

Den teknik som i första hand används för att sterilisera insekter är olika former av strålning, en teknik som utvecklades redan på 1950-talet. Det har fungerat väl i många fall. I USA har man till exempel lyckats utrota *Cochliomyia hominivorax*, en typ av spyfluga vars larver lever av kött från varmblodiga djur. En av nackdelarna med tekniken är att insekternas överlevnadsförmåga kan försämrats på grund av strålningen. Det gör att de sterila insekterna får svårare att konkurrera med sina artfränder i naturen. En annan nackdel är att steriliseringen inte alltid fungerar till 100 procent och att det är svårt att separera hanar från honor. Bäst fungerar nämligen strategin om det är sterila hanar som släpps ut.

Istället för att använda strålning har forskare under året använt gensaxen CRISPR/Cas9 och slagit ut gener i bananflugans arvs massa. Det ledde till att inga honor utvecklades och att 100 procent av hanarna blev sterila. De gener som slogs ut i bananflugans arvs massa är vanliga även i andra insektsarter. Det innebär att tekniken även skulle kunna användas på till exempel myggor som sprider malaria eller zikavirus och på växtskadegörare.⁴⁰



Malariamyggan *Anopheles gambiae*. Foto: James Gathany, Centers for Disease Control and Prevention.

3.5.2 Fältförsök med genmodifierade malariamyggor

I augusti 2018 godkände den nationella biosäkerhetsbyrån i Burkina Faso frisläppandet av genmodifierade malariamyggor i landet, och under sommaren 2019 startade försöken. Hanmyggor har modifierats så att de är sterila och därmed inte får några avkommor när de parar sig med vilda honor. Det är ett småskaligt försök med mindre än 10 000 myggor av arten *Anopheles gambiae*, den vanligaste malariamyggan på den afrikanska kontinenten. Försöket syftar till att ge forskare inom konsortiet *Target Malaria* möjlighet att undersöka hur länge myggorna lever och hur de sprider sig.

Target Malaria är ett icke-vinstdrivande forskningskonsortium vars mål är att utveckla och dela med sig av tekniker för att kontrollera malaria. I konsortiet ingår bland annat forskare, riskbedömningsexperter och experter på lagstiftning. Det har också upprättats en kommitté som ger råd i etiska frågor. Konsortiet arbetar i Burkina Faso, Uganda och Mali och stöds finansiellt av bland annat *Bill and Melinda Gates Foundation* och *Open Philanthropy Project Fund*.⁴¹

I Uganda invigdes under sommaren ett laboratorium för uppfödning av genmodifierade malariamyggor. Laboratoriet är placerat vid Ugandas virusforskningsinstitut som samarbetar med *Target malaria*. Det nya laboratoriet öppnades officiellt av Ugandas vice premiärminister.⁴²

3.5.3 Fältförsök med genmodifierade borrflugor

Borrflugan *Ceratitis capitata* är en allvarlig skadegörare på mer än 250 växtarter. Den angriper bland annat citrusfrukter, melon och persika. Flugan hör ursprungligen hemma i Afrika kring ekvatorn, men har spridit sig så att den nu även finns i till exempel Australien, Latinamerika och i medelhavsområdet. Borrflugan lägger sina ägg i frukten och när larverna utvecklas äter de av fruktköttet och skapar tunnlar där bakterier och svampar kan få fäste. I samarbete med marockanska forskare har det brittiska företaget *Oxitec* genomfört försök med genmodifierade borrflugor i nätburar utomhus. Hanar av borrflugan modifierades på så sätt att när de parar sig med honor som inte är modifierade, kommer de flugor i avkomman som är honor inte att överleva. Försöken visade att de modifierade flugorna konkurrerade väl med de icke-modifierade flugorna och att detta är ett effektivt sätt att trycka ner en population av skadegörare. Forskarna tänker sig att de modifierade borrflugorna skulle kunna användas som en del i ett integrerat växtskydd.⁴³

3.5.4 Bananflugor får ny miljöanpassning med gensax

Med hjälp av CRISPR-tekniken har forskare för första gången gett en flercellig organism en helt ny miljöanpassning. Den för grodor och fåglar välsmakande bananflugan har med tre nya mutationer omvandlats till en giftig måltid.

De nya mutationerna gör det möjligt för bananflugans larver att äta av den annars mycket giftiga växten sidenört. Utöver en nyvunnen födokälla kan larverna dessutom konfiskera det giftiga ämnet (toxinet) i sidenört, lagra det och använda det som skydd mot att själva bli uppätta. I naturen är ett fåtal insektsarter anpassade till att tolerera toxinet i sidenört. Bland dessa finns monarkfjärilen som är en vida spridd art i Nord- och Mellanamerika. Att vara i stort sett ensam om en födokälla som dessutom är giftig för andra arter ger monarkfjärilen en stor fördel. Med tolerans för toxinet får bananflugorna en ny födokälla och ett nytt sätt att skydda sig mot rovdjur. Forskarna har därmed rekonstruerat monarkfjärilens miljöanpassning och ökat vår kunskap om de genetiska mekanismer som är drivkrafterna bakom evolution och naturligt urval.⁴⁴

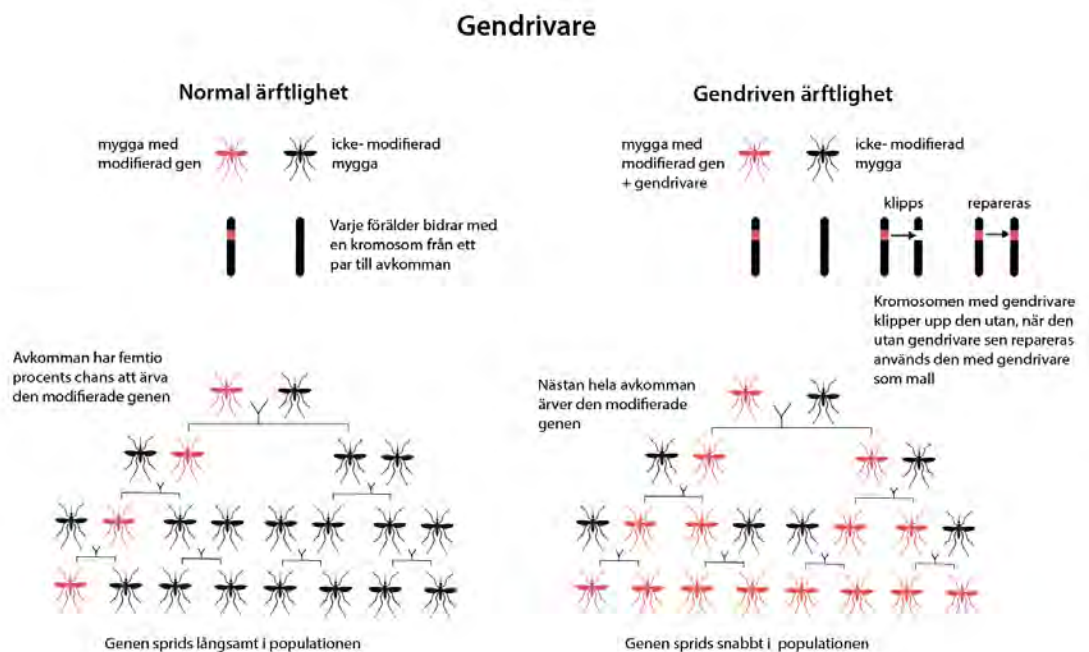
3.6 Gendrivare

I de flesta organismers arvsmassa finns DNA-sekvenser som kan kopiera sig själva till en helt annan plats i arvsmassan. Denna typ av sekvenser kallas ibland för själviskt DNA eftersom de kan sprida sig snabbt i en population även i de fall det påverkar arten negativt. De kringgår alltså det naturliga urvalet som vanligtvis leder till att skadliga mutationer blir mindre vanliga.

Forskare har inspirerats av detta och redan i slutet av 1960-talet började forskare fundera på om de kunde använda någon form av själviskt DNA för att snabbt driva en egenskap genom en insektspopulation.⁴⁵ Idén att använda själviskt DNA i form av gener för enzymer, som liksom Cas9 kan klippa i DNA, föreslogs 2003.⁴⁶ Det var dock inte förrän gensaxen CRISPR/Cas9 utvecklats som forskningen inom området tog fart. Det visade sig nämligen att CRISPR-systemet är som klippt och skuret för att få en egenskap att snabbt sprida sig i en population. DNA-sekvenser som snabbt sprider sig i en population kallas numera gendrivare.

I mars 2015 publicerades en vetenskaplig artikel där forskare för första gången visade att gendrivare fungerar i praktiken. Forskarna använde sig av bananflugor och den egenskap som snabbt spred sig i populationen var gula ögon. Innan årets slut hade andra forskare testat gendrivare i form av CRISPR/Cas9 på malariamyggorna *Anopheles stephensi* respektive *Anopheles gambiae*, den huvudsakliga arten av malariamygga på den afrikanska kontinenten.⁴⁷

Gendrivare i arter av myggor som sprider sjukdom är de i särklass mest studerade, men det diskuteras också att gendrivare skulle kunna användas för att utrota invasiva arter.



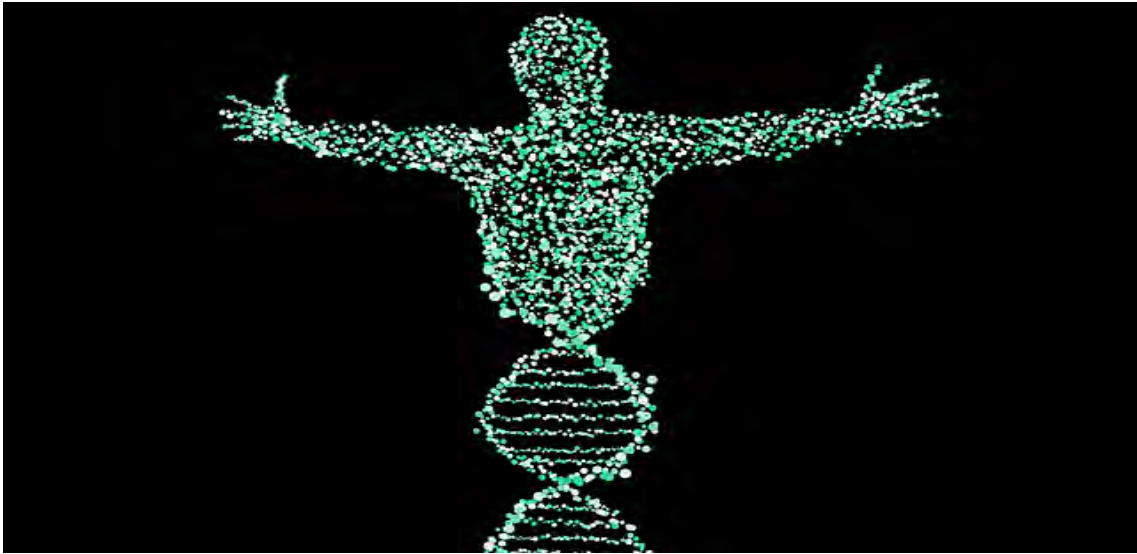
Med en gendrivare som CRISPR/Cas9 i arvsmassan sprids en gen eller mutation snabbt i en population. Copyright: Gunilla Elam

Under året har forskare vid universitetet i Kalifornien förfinat tekniken så att den kan sprida små subtila ändringar i arvsmassan. De kallar den nya versionen av gendrivare för allel-drivare. Alla högre organismer har en eller flera varianter av en viss gen eller annan DNA-sekvens. Det är dessa genvarianter som kallas alleler och den nya tekniken gör alltså att en viss genvariant sprids.

Ett möjligt användningsområde som diskuteras av forskarna är att få en insektspopulation som via en mutation blivit okänslig mot ett visst bekämpningsmedel, känslig igen. Man tänker sig alltså att ändra den muterade allelen till den ursprungliga som gör insekterna känsliga för bekämpningsmedlet i fråga.⁴⁸

Under 2018 fick den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) i uppdrag av EU-kommissionen att lämna ett yttrande om gendrivare. I EFSA:s mandat ingår bland annat att identifiera potentiella risker när det gäller påverkan på människor och djurs hälsa och på miljön. Vidare ska EFSA fastställa om nuvarande vägledningsdokument för riskbedömning av genetiskt modifierade organismer är adekvata och tillräckliga för riskbedömning av gendrivare, eller om de behöver utvecklas. Planen är att ett utkast ska presenteras i mars 2020.⁴⁹

4 Människa och medicin



4.1 Genterapi

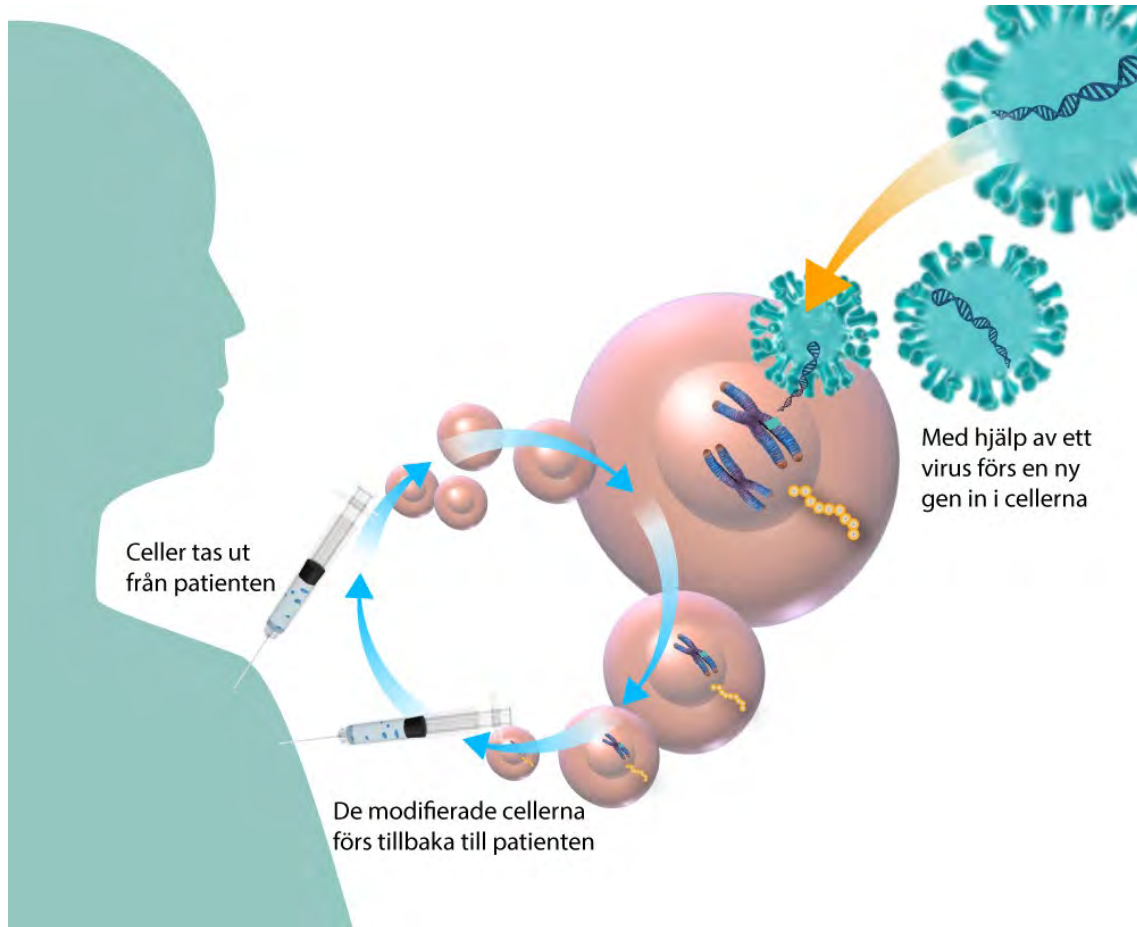
Genetiska sjukdomar är ett resultat av mutationer, det vill säga förändringar i arvsmassan (DNA). Även små mutationer kan leda till sjukdom, till exempel om en mutation resulterar i att ett protein blir felaktigt eller inte tillverkas alls. Till genetiska sjukdomar räknas de som orsakas av medfödda mutationer, men också de som orsakas av mutationer som uppstår under livets gång. Ett välkänt exempel på det sistnämnda är vissa former av cancer.

Genterapi innebär att genetiskt material förs in i en patients celler för att bekämpa sjukdom. Vid den hittills vanligaste formen av genterapi förs en korrekt gen in i patientens arvs massa för att ersätta en muterad och sjukdomsalstrande gen. Det kan liknas vid en transplantation där en gen förs in i stället för ett organ. Till genterapier räknas också en form av immunterapi som används vid cancerbehandling. Patientens egna eller en donators T-celler (en del av immunförsvaret) modifieras för att bli bättre på att hitta och döda cancerceller. De celler som vanligtvis används har bland annat modifierats med en gen för en så kallad CAR-receptor och kallas därför CAR-T-celler. CAR-receptorn gör att T-cellerna känner igen ett specifikt protein (ett antigen) på tumörcellerna. Vid dessa former av genterapi används ofta så kallade virusvektorer. Det är virus som modifierats så att de inte längre ger upphov till sjukdom men fortfarande kan ta sig in i celler och bära med sig den önskade genen.

De genterapier som finns tillgängliga idag utförs i kroppsceller, inte könsceller (ägg och spermier), och den genetiska förändringen förs därför inte vidare till kommande generationer. Detta kallas icke-ärfvlig eller somatisk genterapi och kan delas upp i två kategorier:

- *Ex vivo* genterapi innebär att celler tas ut från patienten och modifieras i laboratoriet. Därefter förs de tillbaka in i patienten. Vid modifieringen används virusvektorer som bärare av den gen man vill modifiera cellerna med.
- *In vivo* genterapi innebär att gener i celler som fortfarande finns i patientens kropp modifieras.

Ärftlig genterapi (kallas också zygotisk genterapi) innebär att ägg och spermier eller befruktade ägg modifieras. Till skillnad mot vid somatisk genterapi går dessa genetiska förändringar i arv till kommande generationer. Enligt svensk lagstiftning får försök i forsknings- eller behandlingssyfte som medför ärftliga genetiska förändringar hos människa inte utföras. Det är dock tillåtet att utföra försök på mänskliga befruktade ägg upp till 14 dagar efter befruktningen, men de modifierade äggen får inte föras in i en kvinnas livmoder och leda till en graviditet. (Läs mer om ärftlig och icke-ärftlig genredigering i avsnitt 4.1.4).



Ex vivo-genterapi med virusvektor. Copyright: Gunilla Elam

4.1.1 Marknadsgodkända genterapier

År 2003 marknadsgodkändes den första genterapin i världen men sedan dröjde det mer än ett decennium innan nästa behandling godkändes. De senaste åren har antalet genterapier som nått marknaden ökat och många fler är på gång i kliniska prövningar. Under 2019 marknadsgodkändes en genterapibehandling i EU och en i USA.⁵⁰ I Sveriges lämnades fem ansökningar om kliniska genterapiförsök in till Läkemedelsverket, den behöriga myndigheten när det gäller kliniska prövningar.

Sjukdom	Produkt	År	Land
Cancer (huvud- och halscancer)	Gendicine	2003	Kina
Fettomsättningsrubbning (hyperlipoproteinemi typ 1)	Glybera	2012 (slutade tillverkas 2017)	EU
Cancer (melanom)	Imlygic	2015	Kina, USA, EU
Cancer (akut lymfatisk leukemi)	Kymriah	2017, 2018	USA, EU
Blindhet (hereditär retinal dystrofi)	Luxturna	2017, 2018	USA, EU
Immunbristsjukdom (ADA-brist)	Strimvelis	2016	EU
Cancer (storcelligt B-cellslymfom)	Yescarta	2017, 2018	USA, EU
Neuromuskulär sjukdom (spinal muskelatrofi)	Zolgensma	2019	USA
Hemoglobinsjukdom (beta-thalassemia)	Zynteglo	2019	EU

4.1.2 Lovande genterapi för barn med immunbrist

I Sverige föds varje år två-tre barn med någon form av svår kombinerad immunbrist (eng. *Severe Combined Immunodeficiency, SCID*). Hos ett barn med SCID fungerar immunförsvaret mycket dåligt eller inte alls. Det leder till att minsta förkylning kan vara dödlig. Vissa barn med SCID måste vårdas i sterila plasttält för att undvika infektioner, därav uttrycket "bubbel-barn". Utan snabb diagnos och behandling lever barn med SCID i regel inte längre än ett år.

För en viss form av SCID, ADA-SCID, finns en genterapibehandling tillgänglig. De patienter som lider av andra former av SCID behandlas oftast med stamcellstransplantationer som förser kroppen med nya immunceller. För att transplantationen ska vara lyckosam ska den helst ske innan patienten är en månad gammal och med celler från en perfekt matchad stamcellsdonator. Det kräver att det finns ett friskt syskon och att diagnosen ställs tidigt, helst redan under fosterstadiet. När dessa krav inte går att uppfylla uppstår ofta komplikationer till följd av att patienten redan drabbats av infektioner och/eller stöter bort stamceller från en sämre lämpad donator.

Under året publicerade en forskargrupp en studie som beskriver en ny genterapibehandling som gett positiva resultat hos åtta patienter med den vanligaste formen av SCID, X-kromosombunden ärftlig SCID (X-SCID). Sjukdomen orsakas av mutationer i genen *IL2RG* och drabbar nästan bara pojkar eftersom genen finns på könskromosom X. Pojkar har bara en X-kromosom medan flickor har två, och därmed oftast en fungerande kopia av *IL2RG*-genen. *IL2RG* kodar för ett mottagarprotein (receptor) som behövs för att bilda immunceller. Behandlingen som forskarna testade innebär att patienternas egna stamceller får en fungerande kopia av *IL2RG*-genen. Stamcellerna utvinns ur benmärg och den nya genkopian sätts in i cellernas arvs massa.

De korrigerade stamcellerna förs sen tillbaka till patienten som nu har en fungerande *IL2RG*-gen. Forskarna rapporterade att patienterna efter fyra månader hade ett normalt antal immunceller i blodet och att immunförsvaret var återställt.

Redan år 2000 var en genterapiprodukt för behandling av X-SCID under klinisk prövning men alla studier stoppades då flera patienter utvecklade leukemi (blodcancer). Orsaken visade sig vara att den virusvektor som användes aktiverade gener som påverkade celldelning. I den aktuella studien har forskarna använt en annan typ av virusvektor och byggt in så kallade isolatorer i dessa vilket gör att kringliggande gener inte påverkas.⁵¹

4.1.3 Genterapi med gensaxen CRISPR/Cas9

Med gensaxen CRISPR/Cas9 är det möjligt att med hög precision korrigera mutationer och på så sätt 'laga' en muterad gen istället för att ersätta hela genen. Ännu finns inga CRISPR-baserade genterapier på marknaden men en handfull har nått klinisk prövning i USA och Kina, de världsledande nationerna inom klinisk genredigering.⁵²

Cancersjukdomar

Under 2019 var åtminstone fyra CRISPR-baserade immunterapier för behandling av cancer under klinisk prövning. I Kina testades en behandling av icke-småcellig lungcancer och en behandling av matstrupscancer. Särskilt svårbehandlade och återfallsbenägna cancertyper är i fokus för en klinisk prövning i USA. Från den sistnämnda studien visar tidiga resultat att patienterna tolererar behandlingen väl, men det är ännu för tidigt att bedöma dess effekt.⁵³

Den huvudsakliga behandlingsstrategin i dessa studier är att med CRISPR/Cas9 föra in en rad genetiska förändringar och på så sätt omprogrammera patienternas egna immunceller (T-celler). Det önskade resultatet är att T-cellerna blir bättre på att söka upp och döda cancerceller. Behandlingarna är så kallade *ex vivo*-genterapier där T-cellerna utvinns ur ett blodprov, redigeras i laboratoriet, kontrolleras och återförs därefter till patienten.

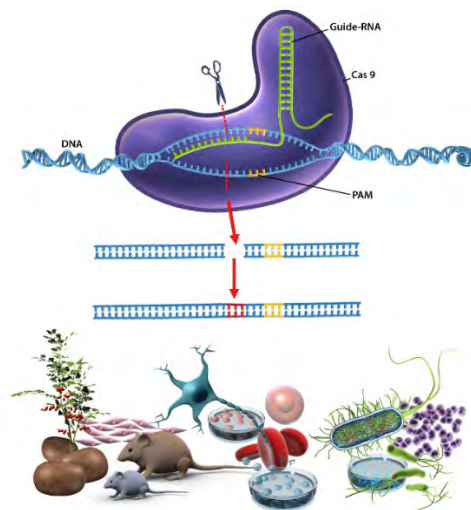
I USA pågår även en klinisk prövning av en CRISPR-baserad behandling där målgruppen är patienter med non-Hodgkins lymfom, en cancerform som uppstår i lymfsystemet. Även denna prövning baseras på redigerade T-celler men cellerna kommer istället från donatorer.

Hemoglobinsjukdomar

Sickelcellanemi och beta-thalassemi orsakas av mutationer i en av de gener som kodar för hemoglobin. Hemoglobin finns i de röda blodkropparna och har till uppgift att transportera syre i kroppen och samtidigt transportera bort avfallsprodukten koldioxid. Hos patienter med sickelcellanemi och beta-thalassemi har de röda blodkropparna ändrat form och blodet rinner långsamt. När blodet inte rinner fritt uppstår syrebrist i olika delar av kroppen, vilket leder till allvarliga och smärtsamma symtom. För att få tillgång till fungerande hemoglobin behandlas denna patientgrupp ofta med regelbundna blodtransfusioner.

Det finns två typer av hemoglobin, dels fetalt hemoglobin som bildas under fostertiden, dels det hemoglobin som ersätter det fetala vid födseln. En del människor har en ofarlig mutation som leder till att fetalt hemoglobin fortsätter att bildas under hela livet. Personer som i vuxen ålder producerar fetalt hemoglobin, och som har sickelcellanemi eller beta-thalassemi, har mildare symtom än andra patienter. Denna iakttagelse har lett till en behandlingsstrategi som går ut på att återskapa kroppens förmåga att bilda fetalt hemoglobin.

I en studie i USA testas för första gången denna strategi med CRISPR/Cas9-teknik. Cellerna som används är patienternas egna blodproducerande stamceller som genredigeras i laboratoriet innan de återförs till patienten. De första resultaten är mycket positiva. Nästan allt hemoglobin hos de två patienter som behandlades var fetalt och de drabbades inte av några biverkningar. Patienterna har heller inte behövt någon blodtransfusion på nästan ett år. En av patienterna lider av sickelcellanemi, den andra av beta-thalassemi.⁵⁴



Gensaxen CRISPR/Cas9 består av två huvudkomponenter som bildar ett komplex. Cas9 är själva saxen som klipper DNA-strängen och CRISPR är ett så kallat guide-RNA som leder saxen till ett förutbestämt ställe i arvsmassan.
Copyright: Gunilla Elam

Humant immunbristvirus (HIV)

I Kina pågår en klinisk prövning av en CRISPR-baserad behandling av HIV-patienter. HIV är ett virus som infekterar immunceller, bland annat de så kallade T-hjälparcellerna som har en bärande funktion i immunförsvaret. HIV kan ge upphov till AIDS. När viruset infekterat alltför många T-hjälparceller kollapsar immunförsvaret och en vanlig infektion kan bli livsfarlig för en HIV-patient. Virusets väg in i T-hjälparcellerna går genom ett mottagarprotein som förkortas CCR5. I den behandlingen som är under prövning utvinns patientens egna stamceller och redigeras så att de inte bildar något CCR5-protein. Därefter förs stamcellerna tillbaka till patienterna. Det önskade resultatet är att stamcellerna efter återförandet utvecklas till T-hjälparceller som saknar CCR5 och därför inte längre är mottagliga för viruset, utan kan upprätthålla immunförsvarets funktion. Inga resultat från studien har ännu publicerats.

Ärftlig blindhet

I ett samarbete mellan företagen *Editas Medicine* och *Allergan* genomförs en klinisk prövning där en CRISPR-baserad behandling utförs *in vivo*, alltså direkt i kroppen. Patienterna som ingår i studien har diagnostiserats med *Leber kongenitala amauros*, en tidig form av *retinitis pigmentosa*. *Retinitis pigmentosa* är ett samlingsnamn för en grupp ärftliga sjukdomar som påverkar näthinnans synceller, stavarna och tapparna. Symtomen visar sig vanligtvis i vuxen ålder men vid de tidiga formerna är synen nedsatt redan vid födseln. I vissa fall saknas den helt. Idag känner man till arton gener, som om en mutation uppstår i någon av dem, orsakar tidiga former av sjukdomen. Vid den kliniska prövningen är tanken att mutationen i en av dessa gener (*CEP290*) ska korrigeras med hjälp av CRISPR/Cas9.

I november 2018 godkändes en genterapibehandling för patienter som bär på en mutation i en av de övriga arton generna (*RPE65*). I denna behandling ingår inte CRISPR/Cas9. Genterapiprodukten heter Luxturna och består av en så kallad virusvektor som bär på den korrekta *RPE65*-genen. Virusvektorn injiceras under näthinnan. Luxturna ger inte ger inte patienterna full syn tillbaka, men kan förbättra den.⁵⁵

4.1.4 Etiska diskussioner om ärftlig genredigering

Gensaxen CRISPR/Cas9 kan användas för att med hög precision föra in riktade mutationer i arvsmassan. Vid klinisk användning av CRISPR/Cas9 skiljer sig de etiska aspekterna åt beroende på vilken typ av celler som används. Det forskare framför allt arbetar med är att utveckla tekniker för att korrigera sjukdomsframkallande mutationer i vissa av patientens kroppsceller, som till exempel immun- eller muskelceller. De genetiska förändringarna kommer då inte att föras vidare till eventuella barn. Det är betydligt mer kontroversiellt att redigera gener i könsceller (ägg och spermier) eller befruktade ägg eftersom dessa förändringar kommer att gå i arv. Det sistnämnda kallas ärftlig genredigering.

Etiskt övertramp av kinesisk forskare

Utvecklingen av CRISPR/Cas9 har gått snabbt och antalet användare ökar konstant. Det har inneburit att riktlinjer och regelverk kopplat till användningen av tekniken inte alltid är på plats. I slutet av 2018 satte den kinesiske forskaren Jiankui He de etiska diskussionerna om ärftlig genredigering högt på agendan då han avslöjade att han använt CRISPR/Cas9 för att redigera gener i mänskliga embryon. Det kontroversiella var att han låtit implantera två genredigerade embryon i en kvinnas livmoder, vilket resulterade i en graviditet och att tvillingflickor föddes. Nyheten, som briserade vid en konferens i Hongkong, väckte starka reaktioner i både forskarvärlden och hos allmänheten. Majoriteten av forskare förkastade Jiankui's handling och ansåg den ligga bortom gränsen för vad som är etiskt försvarbart.⁵⁶

Ett år efter det att Jiankui berättat om sina experiment har ingen information nått omvärlden om hur det gått för tvillingarna, och forskaren själv har inte setts i publika sammanhang sedan januari 2019. En kort tid efter avslöjandet avskedades Jiankui från det universitet han arbetade vid och enligt kinesiska myndigheter har han dömts till tre års fängelse för olagliga medicinska experiment. Även två av hans assistenter dömdes, men till kortare fängelsestraff. Under rättegången fastslogs även att ett tredje genredigerat barn fötts under 2019.⁵⁷

Jiankui's experiment har aldrig utsatts för den formella kollegiala granskning som annars föranleder att en forskares resultat publiceras i en vetenskaplig tidskrift. Detaljerna om hans experiment var därför länge okända. I december 2019 offentliggjordes delar av Jiankui's egna dokument som visade att han ignorerat både etiska och vetenskapliga normer.

Syftet med Jiankui's experiment var att med genredigering stänga av *CCR5*-genen och därmed göra tvillingarna immuna mot HIV. Det protein som bildas med *CCR5*-genen som mall, fungerar som en ingång för viruset in i värdens celler. En liten del av befolkningen föds med en mutation i *CCR5*-genen som kallas delta 32. Mutationen är relativt vanlig bland européer men mycket ovanlig bland de olika etniska grupperna i Kina. Mutationen stänger ingången till cellerna vilket gör att människor som har delta 32-mutationen är resistent mot HIV.

Jiankui misslyckades med att föra in delta 32-mutationen. Experimentet resulterade istället i tre andra mutationer vars konsekvenser är okända. *CCR5*-proteinet har andra kända funktioner än som ingång för HIV. Det påverkar till exempel försvaret mot andra virussjukdomar och hur vår kognitiva förmåga utvecklas. I samtyckesformuläret som tvillingarnas föräldrar skrivit under finns ingen information om detta, vilket också fördömts av forskarvärlden.⁵⁸

Kritiken mot Jiankui's agerande är mångfacetterad men handlar främst om att han använt en förhållandevis ny teknik på ett slarvigt och riskabelt sätt. Många anser att CRISPR/Cas9, trots den höga precisionen, ännu inte är tillräckligt utvecklad för att användas för ärftlig genredigering. Det är heller inte färdigdiskuterat om ärftlig genredigering överhuvudtaget bör tillåtas, och hur det i så fall ska regleras.

Omvärldens reaktioner

Ett syfte med konferensen, där Jiankui berättade om sitt experiment, var att forskare skulle komma överens om vilka etiska riktlinjer som bör gälla vid ärftlig genredigering. Då frågan så tydligt aktualiserades i och med Jiankui's avslöjande tillsatte Världshälsoorganisationen (WHO) i början av 2019 en expertgrupp. Gruppens uppdrag var att analysera de vetenskapliga, etiska, sociala och juridiska aspekterna av att utföra ärftliga genförändringar på människor och ge rekommendationer om lämpliga styrmedel.

I juli publicerades ett officiellt uttalande från WHO:s generaldirektör:

"I have accepted the interim recommendations of WHO's expert Advisory Committee that regulatory authorities in all countries should not allow any further work in this area until its implications have been properly considered."

Sedan dess har WHO med hjälp av expertgruppen även upprättat ett globalt register över all forskning som rör genredigering av humana celler, både ärftlig och icke-ärftlig genredigering. Registret lanserades i augusti 2019 och syftar till att förstärka den globala insynen av forskning som rör genredigering på människor. WHO kommer även att bistå med en rådgivande tjänst där medlemmar ur expertgruppen engagerar sig i enskilda forskares eller myndighetspersoners frågor rörande genredigering av humana celler.⁵⁹

I mars 2019 gick arton forskare inom naturvetenskap och etik samman och uppmanade till ett globalt stopp för ärftlig genredigering. Moratoriet föreslogs gälla under fem år medan tekniken förfinas och blir säkrare. Efter den perioden ska enligt forskarna varje land kunna välja att förlänga förbudet eller tillåta vissa tillämpningar. Det sistnämnda under förutsättning att det finns ett brett stöd bland medborgarna i landet. Uppropet publicerades i den vetenskapliga tidskriften *Nature* och skickades till WHO. Bland de undertecknande fanns namn som till exempel Emmanuelle Charpentier och Feng Zhang, två av innovatörerna bakom CRISPR/Cas9. De poängterar även att vidare diskussioner måste föras om tillämpningen av tekniken som syftar till att justera en sjukdomsgen kontra genetisk "förbättring". Ett exempel på det senare kan vara att ändra en gen som gör att muskelstyrka eller kognition förbättras.⁶⁰

Rysk forskare avslöjar planer på ärftlig genredigering

I en öppen mejlkorrespondens med den vetenskapliga tidskriften *Nature* i juni berättade den ryske forskaren Denis Rebrikov om sina planer att utföra ärftlig genredigering på människor. Rebrikov hade då testat möjligheten att med CRISPR/Cas9 redigera en gen som i muterad form ger upphov till dövhet. Försöken hade utförts på donerade äggceller men Rebrikov ville gå vidare och genredigera embryon med syfte att låta dessa leda till en graviditet. Sedan Rebrikov's uttalande har hälsodepartementet i Ryssland gått ut och officiellt stöttat WHO:s rekommendationer.⁶¹

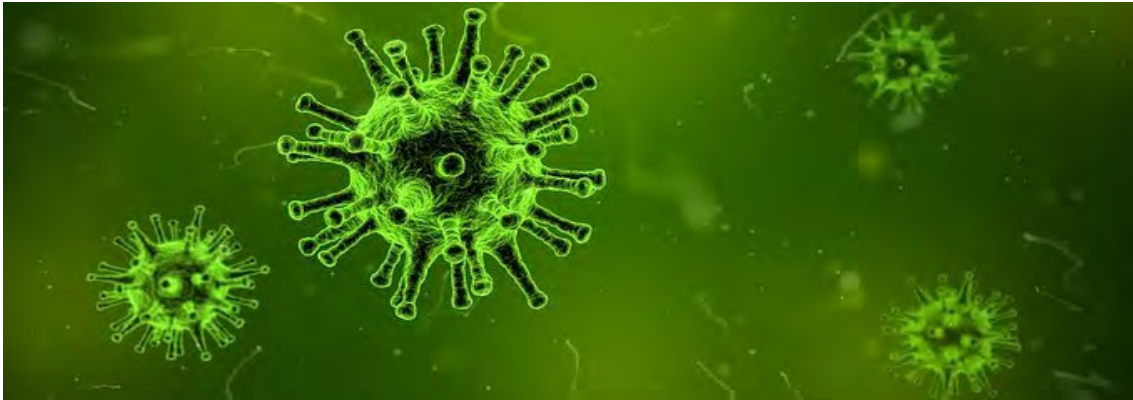
4.2 Uppdaterad CRISPR korrigerar sjukdomsmutation

I CRISPR/Cas9-systemet är enzymet Cas9 själva saxen som klipper itu DNA-spiralen. I systemet ingår också ett så kallat guide-RNA som designats så att det leder saxen till en förutbestämd plats i arvmassan. Efter det att Cas9-enzymet klippt itu DNA-spiralen reparerar cellen själva skadan, men reparationen blir inte exakt och en mutation uppstår. Ibland sker även så kallade *off-target*-mutationer när Cas9-proteinet klipper på ett annat ställe i arvmassan än det avsedda. Efter CRISPR-redigeringar kan mutationen förekommer i vissa cellers DNA, men inte alla. Det resulterar i något som kallas genetisk *mosaicism*.

En forskargrupp i USA har de senaste åren varit framträdande i utvecklingen av CRISPR-tekniken. Deras arbete bygger på CRISPR/Cas9 men de har justerat och lagt till komponenter för att öka verktygets precision. Redan 2013 rapporterade forskargruppen att de förändrat Cas9-enzymet så att det bara klipper av den ena strängen i DNA-spiralen och inte båda. Förändringen gav forskarna möjligheten att bättre kontrollera cellens reparationssystem. För att även kunna styra mer exakt vilken mutation som uppstår vid lagningen utvecklade gruppen för några år sedan en teknik som kallas basredigering. Begränsningen med basredigering är att tekniken bara kan användas för fyra olika redigeringar, till exempel ändra DNA-byggstenen C till ett T.

Under 2019 presenterade samma forskargrupp något de kallar *prime-editor*. Förutom det förändrade Cas9-enzymet har en *prime-editor* också en mall för hur den önskade mutationen ska se ut. Det kan då, till skillnad från vid basredigering, röra sig om vilken punktmutation som helst. Utöver att introducera punktmutationer kan en *prime-editor* radera eller infoga en längre DNA-sekvens. En *prime-editor* innehåller även en serie enzymer som får cellen att använda den bifogade mallen. I ett sista steg utför Cas9 ännu ett klipp i den hittills orörda DNA-strängen. När cellen reparerar det andra snittet används den redan redigerade strängen som mall.

För att illustrera hur den nya uppdateringen fungerar rapporterar forskargruppen hur de med hjälp av *prime-editor* på detaljnivå kunde styra vilken mutation som skulle introduceras. De började med att i isolerade humana cellers arvmassa introducera en punktmutation som orsakar den vanligast formen av sjukdomen sickelcellanemi. Därefter ändrade de tillbaka till den till den ursprungliga DNA-sekvensen. En punktmutation innebär att ett eller några få baspar har förändrats och denna typ av mutation orsakar många ärftliga sjukdomar hos människa. Förutom att forskarna med *prime-editor* kunde kontrollera exakt vilken mutation som introducerades minskade också antalet *off-target*-mutationer.⁶²



Virus är de minsta biologiska enheterna som kan infektera celler.

4.3 Ny metod upptäcker alla tänkbara virus i patientprover

Under åren 2015 och 2016 spreds det myggburna zikaviruset i Latinamerika. Utbrottet klassades av Världshälsoorganisationen som en pandemi. Viruset var tidigare känt att ge milda symptom men vid detta utbrott upptäcktes kopplingen till mikrocefali och hjärnsador hos barn vars mödrar infekterats under graviditeten. En av orsakerna till att utbrottet blev så pass stort är att zikaviruset förekommer i mycket små mängder hos den infekterade, och därför är svårupptäckt. En forskargrupp från USA rapporterade under 2019 att de utvecklat en metod, som om den använts vid tiden för utbrottet, hade kunnat upptäcka smittspridningen månader innan den utvecklades till en pandemi.

När DNA utvinns ur ett blodprov från en virusinfekterad patient, kommer det, förutom patientens eget DNA, att följa med små mängder virus-DNA. Med molekylärgenetiska metoder som inkluderar sekvensbestämning av DNA, kan det avgöras vilket virus det handlar om. Patientens fortsatta vård vägleds ofta av den informationen. Att på detta sätt kartlägga förekomsten av virus är inte bara viktigt för att diagnosticera den enskilda patienten, utan även för sjukdomsbevakning av en hel befolkning. Genom att kontrollera vilka virus som florerar i en befolkning går det att förutse eventuella virusutbrott och vidta åtgärder i god tid.

Att sekvensbestämma virus-DNA i ett patientprov kan vara som att försöka fiska upp en liten fisk ur ett stort hav. Detta eftersom mängden DNA som är patientens eget är så pass dominerande. En teknisk lösning för att komma runt det problemet är att låta korta bitar DNA (eller RNA) para ihop sig med virusets DNA och binda upp det. Patientens eget DNA kan därefter tvättas bort från provet. Efter att virusets DNA kopierats upp till en större mängd, kan det lättare sekvensbestämmas. Ett problem som kvarstår är att de korta bitarna av DNA som ska fiska upp virusets DNA, måste designas på förhand. Det innebär att forskaren redan innan analysen måste veta vilket av de 356 virus som infekterar människor, som kan tänkas finnas i patientprovet.

Forskarna bakom den nya metoden har designat DNA-bitarna på ett nytt sätt som gör att de kan para ihop sig, och binda upp, alla tänkbara virus i ett patientprov. Med metoden är det även möjligt att fånga upp all den genetiska variation som finns hos viruset, vars överlevnadsstrategi är att hela tiden mutera för att undkomma världens immunförsvar.

Forskarna kallar metoden för CATCH och har valt att göra den gratis och tillgänglig för alla. Deras förhoppning är att CATCH-metoden ska komma till användning där den som mest behövs, det vill säga vid mindre sjukhus i Afrika där utbrotten av virus och svårdiagnostiserade febrar är vanligast, och sjukdomsövervakningen kanske som allra viktigast.⁶³

4.4 Genmodifierade immunceller bekämpar RS-virus

Sedan vaccin började användas som medicinsk insats har antalet människor som dör av smittsamma sjukdomar minskat radikalt. Ett vaccin består av viruset det skyddar mot i en försvagad, inaktiverad eller avdödad form. På så sätt lär sig immunförsvaret att känna igen viruset och bygger upp ett skydd i form av specifika antikroppar. Antikroppar är proteiner som har till uppgift att identifiera främmande ämnen i kroppen, till exempel virus. Trots stora forskningsinsatser saknas fortfarande vaccin mot en rad allvarliga virusinfektioner. Ett exempel är respiratoriskt syncytialvirus (RS-virus) som kan orsaka svåra luftvägsinfektioner hos små barn och personer med nedsatt immunförvar.

I en studie som publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Science Immunology*, beskriver en grupp forskare, inte ett vaccin, men en möjlig behandling en RS-virusinfektion. Forskarna genmodifierade en viss sorts immunceller (B-celler) så att de bildade antikroppar mot RS-viruset. De modifierade immuncellerna injicerades i möss som därefter infekterades med RS-virus. Efter fem dagar kunde forskarna se att viruset nästan var helt utplånat i de möss som fått modifierade immunceller. Kontrollgruppen som injicerats med icke-modifierade immunceller hade fullt med RS-virus i lungorna.

Metoden kan bli viktig som ett alternativ till vaccin men också för behandling av cancer och autoimmuna sjukdomar, där upprepade tillförsel av antikroppar idag är en vanlig terapiform.⁶⁴

4.5 Modifierat virus slår ut antibiotikaresistenta bakterier

Antibiotikaresistenta bakterier betraktas som ett av de största hoten mot folkhälsan. I en vetenskaplig artikel beskriver en grupp forskare hur de med en ny experimentell behandling botade en 17-årig flicka från en livshotande infektion av multiresistenta bakterier. Behandlingen bestod av ett sorts virus som kallas bakteriofager och är bakteriernas naturliga fiender.

Olika bakteriofager har sin specifika preferens när det gäller vilken sorts bakterie de söker upp, infekterar och dödar. Forskarna ägnade några intensiva veckor i laboratoriet åt att matcha vilka bakteriofager som bäst dödar just den bakterie som orsakade flickans infektion. För att minimera risken att bakterierna skulle utveckla resistens även mot denna behandling, använde forskarna en kombination av flera bakteriofager. De identifierades tre olika bakteriofager som dödade bakterien, varav en visade sig mycket effektiv. De andra var mindre effektiva och behövde "trimmas" för att uppnå samma nivå. Det åstadkoms genom att modifiera gener som annars dämpar bakteriofagens effektivitet.

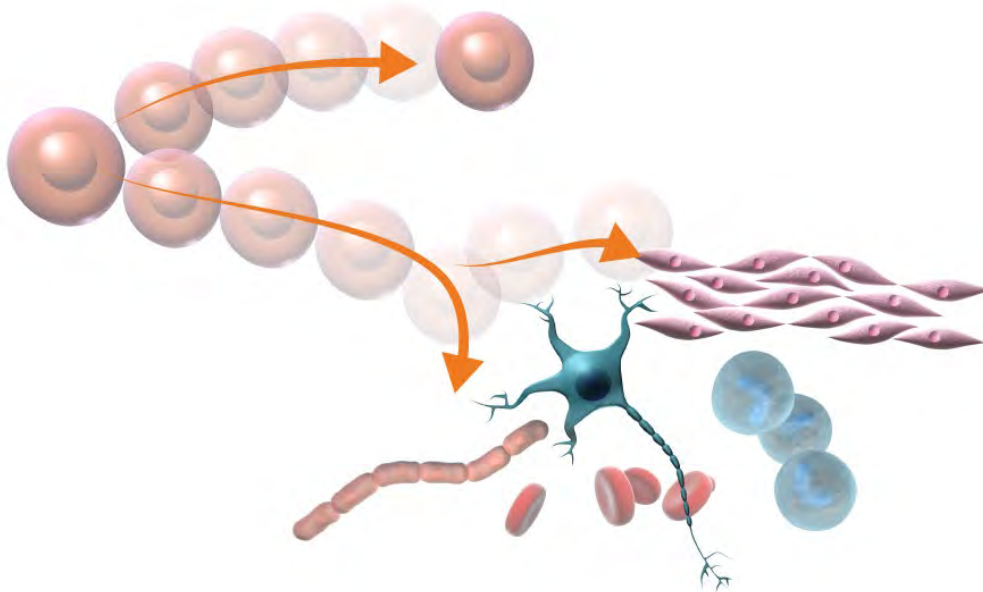
Patienten behandlades intravenöst med en cocktail av de tre bakteriofagerna. Efter sex veckor var alla spår av infektionen i stort sett borta och flickan mådde mycket bättre, och ett år senare rapporterade flickans familj att hon lever ett i stort sett normalt tonårsliv. Även om den experimentella behandlingen sannolikt räddade livet på flickan, så poängterar forskarna att fler studier behövs för att förvissa sig om att bakteriofager är lämpliga för en mer storskalig klinisk användning.⁶⁵

4.6 Odlade blodkärl från stamceller

Blodkärlen är det centrala organet för många av vår tids folksjukdomar som till exempel hjärtinfarkt och diabetes. Vid diabetes är de långsiktiga komplikationerna kopplade till att blodkärlens basmembran blir förtjockade, vilket leder till att kroppens vävnader får en sämre syresättning. I värsta fall kan den strypta syretillförseln resultera i blindhet, njursvikt, svårläkta sår och risk för att behöva amputera kroppsdelar. Även om diabetes är en välstuderad sjukdom är kunskapen begränsad om hur förändringarna i blodkärlen uppstår.

Genom att använda *organoider*, det vill säga små artificiellt framställda mini-organ, har forskare kommit ett steg närmare en modell för att studera hur mänskliga blodkärl förändras vid diabetes. Organoider bildas av humana stamceller. Forskarna bakom studien lät de artificiella blodkärlen växa i en "diabetes-miljö" och precis som hos en diabetespatient förtjockades de i den miljön. Genom att tillsätta några av de verksamma substanser som finns i dagens diabetesläkemedel, kunde forskarna bekräfta att dessa inte minskar blodkärlens förtjockning. Däremot fann de en ny substans som fick blodkärlen att återgå till normal storlek. Substansen hämmar ett enzym (gamma-sekretas) som annars stör blodkärlens normala funktion. Enzymet kan vara en god kandidat för att behandla patienter med vaskulära komplikationer av diabetes.⁶⁶

Vad är en stamcell?



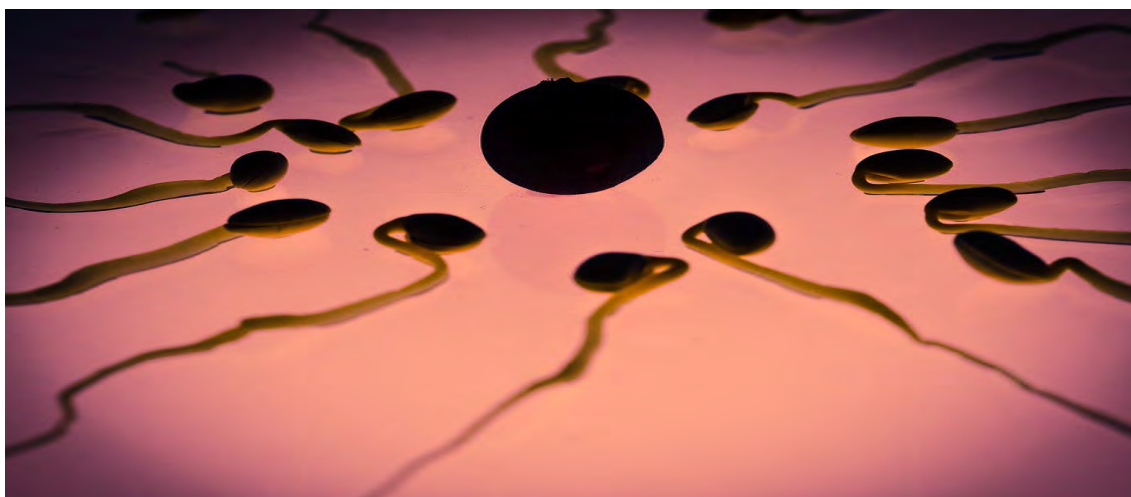
En stamcell är en icke-specialiserad cell som kan ge upphov till vilken annan specialiserad cell som helst. Stamceller utmärks också av att de kan genomgå ett obegränsat antal celledelningar. Copyright: Gunilla Elam

4.7 Genmodifierade svampar i kampen mot malaria

Enligt Världshälsoorganisationens rapport *Malaria Report 2018* dör fler än 400 000 människor varje år till följd av malaria. Barn under fem år är särskilt utsatta, ett barn dör varannan minut av sjukdomen. Det vanligaste sättet att kontrollera de myggor som sprider sjukdomen är att impregnera myggnäten över sängarna med insektsbekämpningsmedel och att spreja väggar och tak med bekämpningsmedel. På sina håll har dock myggorna börjat utveckla resistens mot de bekämpningsmedel som används, vilket i slutändan kan göra medlen verkningslösa.

En strategi som testats i bland annat Tanzania är att applicera sporer av *Mertarhizium*-svampar i bostäder. *Mertarhizium*-svampar är så kallade entomopatogena svampar, vilket innebär att de orsakar sjukdom hos insekter. Problemet är att svampen dödar myggorna alltför långsamt.

Forskare från Burkina Faso och USA har testat att genmodifiera svamparna i syfte att snabbare bli av med myggorna. De använde sig av en variant av svampen som bara infekterar myggor. Genen som svampen modifierades med producerar ett mygggift, men det är först när svampen tagit sig in i myggans kropp som giftet börjar produceras. Strategin testades i något forskarna kallar *MosquitoSpheres*, ett område i miljön som innehåller flera rum och som täckts med myggnät. Resultaten visade att de genmodifierade svamparna var betydligt effektivare på att döda myggorna jämfört med de icke-modifierade.⁶⁷



Sädesceller (spermier) på väg mot en äggcell.

4.8 DNA-skadade spermier bakom upprepade missfall?

Mellan en och två procent av fertila par drabbas av upprepade missfall innan den 20:e graviditetsveckan. Ofta hittar läkarna ingen orsak till missfallen. En studie från 2019 visar att män i par som drabbas av upprepade missfall, har dubbelt så många DNA-skadade spermier jämfört med män som aldrig upplevt missfall tillsammans med sin partner.

Forskarna bakom studien fann även en fyrdubblad halt av så kallade reaktiva syreföreningar hos denna grupp av män. Reaktiva syreföreningar förekommer naturligt i kroppen, men när de ökar i antal kan de orsaka skador på stora molekyler som till exempel DNA. Livsstilsfaktorer som rökning, alkohol, intag av mättade fetter och exponering för gifter kan öka mängden reaktiva syreföreningar i kroppen.

Förekomsten av DNA-skadade spermier har tidigare kopplats till manlig infertilitet men inte undersökts i samband med upprepade missfall. Nu hoppas forskarna att deras resultat ska leda till att män ägnas mer intresse när orsaken bakom upprepade missfall utreds, och att undersökningen även ska innefatta mätningar av reaktiva syreföreningar.⁶⁸

4.9 En möjlig broms för ovanlig form av barncancer

Gemensamt för cancersjukdomar är att celler börjar dela sig okontrollerat. Cellerna kan bilda tumörer med förmåga att tränga igenom vävnad och sprida sig i kroppen. En av de mest aggressiva och dödliga cancerformer som drabbar barn är *malign rhabdoid tumör* (MRT). Sjukdomen är mycket ovanlig och orsakas av mutationer i en gen som kallas *SNF5*. Genens normala funktion är att hindra friska celler från att utvecklas till cancerceller. Trots att genen bakom sjukdomen varit känd sen 2002 så har sjukdomsmekanismen varit okänd. Det har försvårat utvecklingen av behandlingsmetoder.

I en artikel som publicerades i den vetenskapliga tidskriften *Nature Communications* rapporterar forskare att det protein som *SNF5*-genen kodar för, hämmar ett annat protein som heter MYC. I egenskap av att vara en så kallad transkriptionsfaktor styr MYC i sin tur aktiviteten av hundratals gener, varav många orkestrerar just celledelning. Eftersom *SNF5*-genen är ur funktion hos MRT-patienter hämmas inte MYC och celler delar sig okontrollerat, förvandlas till cancerceller och bildar snabbt växande tumörer. Forskarna bakom studien menar att MYC utgör en potentiell måltavla för effektiv behandling av MRT.⁶⁹

4.10 CRISPR i rymden

För astronauter som vistas i rymden under en längre tid, är kosmisk strålning den största kända hälsorisk eftersom den orsakar skador på DNA:t. Kosmisk strålning är extremt energirika partiklar som skickas ut i hög hastighet från stjärnexplosioner (så kallade supernovor) och supertunga svarta hål. När cellens eget reparationssystem försöker laga skadorna på DNA:t uppstår ofta mutationer som i sin tur kan vara sjukdomsframkallande. För att studera hur cellens reparationssystem fungerar i rymden, användes för första gången CRISPR/Cas9 vid en rymdstation. Studien var designad av en grupp studenter, som efter att ha vunnit tävlingen "*Genes in space*", fått möjlighet att utföra sitt experiment i rymden. Motiveringen till studenternas vinst var att deras projekt har potential att förbättra människans förmåga att tolerera kosmisk strålning. Förutom att skydda de astronauter som arbetar vid rymdstationer, skulle en högre tolerans mot strålning ta människan ett steg närmare att kolonisera andra planeter.⁷⁰

5 Lagstiftningsfrågor



EU-domstolen 2018. Består av en domare från varje medlemsstat och elva generaladvokater.

5.1 EU-domstolens tolkning av termen mutagenes

I sitt domslut från juli 2018 jämställde EU-domstolen växter som tagits fram med riktade mutationer med genetiskt modifierade organismer. Enligt den EU-gemensamma lagstiftningen leder mutagenes till en genetiskt modifierad organism, men undantas reglering. EU-domstolen menade dock att det bara är växter som tagits fram med äldre tekniker där mutagena ämnen eller mutationsframkallande strålning använts som undantas. Växter som tagits fram med modernare tekniker, som till exempel genredigeringstekniken CRISPR/Cas9, populärt kallad gensax, ska enligt domstolen regleras som en genetiskt modifierad organism.⁷¹

5.1.1 Många genredigerade organismer kan inte identifieras

Efter domslutet fick det europeiska nätverket av GMO-laboratorier i uppdrag att utreda vad domslutet innebär när det gäller detektion och identifiering av genredigerade växter. I slutet av mars publicerades de sin rapport. I den skriver de bland annat att detektion av genredigerade växter skulle kunna vara tekniskt genomförbart i vissa fall och om de som utför analyserna på förhand vet vilka de genetiska förändringarna är.

Däremot kommer inte samma grad av specificitet som när det gäller identifiering av traditionellt genmodifierade grödor att kunna uppnås. Problemet är att det inte går att få ett entydigt svar på hur mutationen har uppstått. Det kan lika gärna vara en naturlig mutation eller en mutation som uppkommit via strålning eller kemikalier, det vill säga med hjälp av de äldre teknikerna som undantas reglering. Detta kommer enligt rapporten att få konsekvenser för genomförandet av märkningslagstiftningen.⁷²

I en artikel i den vetenskapliga tidskriften *Nature* diskuteras de problem som EU:s GMO-laboratorier står inför. För att en genmodifierad gröda ska få släppas ut på marknaden måste den som ansöker om ett marknadsgodkännande presentera metoder för detektion, identifiering och kvantifiering. Metoderna måste vara specifika för den gröda som ansökan gäller och valideras av EU:s officiella laboratorium.

De enskilda medlemsstaterna ska genomföra kontroller för att säkerställa att det inte finns några icke godkända genmodifierade grödor på marknaden, och att de produkter som innehåller godkända grödor över 0,9 procent är korrekt märkta. Om de riktade mutationer som skapats med till exempel CRISPR/Cas9 inte kan särskiljas från naturliga mutationer, eller mutationer som är ett resultat av äldre mutagenesmetoder, kan de behöriga myndigheterna inte uppfylla sitt uppdrag och företaget kan inte ansöka om marknadsgodkännande.⁷³

När nu genredigerade grödor börjar marknadsintroduceras i andra delar av världen kommer det att få återverkningar på den EU-gemensamma märkningslagstiftningen. Länder utanför EU som till exempel USA, stora delar av Latinamerika och Japan, har beslutat att riktade mutationer inte leder till en genmodifierad produkt. Det innebär att det sannolikt kommer att importeras produkter till EU med inblandning av genredigerade grödor. Det blir därmed i princip omöjligt att upprätthålla den nolltolerans som lagstiftningen kräver vid inblandning av icke godkända genmodifierade organismer i livsmedel.

5.1.2 Domen i förhållande till inneslutningsdirektivet

Domstolen lutar sig mot skäl 17 i direktiv 2001/18/EG:

"Detta direktiv bör inte omfatta organismer som har erhållits med vissa metoder för genetiska förändringar vilka på vedertaget sätt har använts i ett antal tillämpningar och vilka under en längre tid inte har visat sig medföra säkerhetsproblem."

Direktiv 2001/18/EG reglerar alla organismer, undantaget människa, men i direktiv 2009/41/EG om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer finns inte detta skäl. Det innebär att så länge genredigerade mikroorganismer odlas på ett laboratorium så är de inte genetiskt modifierade organismer som regleras, men om mikroorganismerna till exempel testas i ett fältförsök så är de reglerade.

5.1.3 Från oreglerad till reglerad produkt

I december 2015 bedömde Jordbruksverket att backtrav som tagits fram med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 och inte innehåller något nytt DNA, undantas lagstiftningen på samma sätt som växter som förädlats via traditionell mutagenes. Det innebär bland annat att den stärkelsepotatis som tagits fram av Sveriges lantbruksuniversitet i Alnarp i samarbete med Sveriges Stärkelseproducenter kunde försöksodlas utan tillstånd enligt GMO-lagstiftningen. Potatisen har förädlats så att knölarna bara innehåller en typ av stärkelse, amylopektin. Det gör stärkelsen lagringsstabil och den behöver därför inte modifieras kemiskt.

Under 2019 krävdes dock tillstånd eftersom den CRISPR-redigerade potatisen sedan domslutet i juli 2018 regleras som en genetiskt modifierad organism. Lyckeby Starch ansökte och fick tillstånd att fortsätta sina fältförsök.⁷⁴

5.1.4 Europeiska unionens råd begär studie av kommissionen

I november begärde Europeiska unionens råd att kommissionen senast den 30 april 2021 ska lägga fram en studie mot bakgrund av domstolens dom i mål C- 528/16 om ställningen för nya genomiska metoder enligt unionsrätten. Vidare begärde rådet att kommissionen, om så är lämpligt med hänsyn till resultaten av studien, lägger fram ett förslag eller på annat sätt informerar rådet om andra åtgärder som krävs för att följa upp studien. I enlighet med rådande praxis begärde rådet att kommissionen säkerställer att förslaget åtföljs av en konsekvensbedömning.⁷⁵

5.1.5 Skillnaden mellan traditionell och riktad mutagenes

I den svenska översättningen av EU-domstolens dom står bland annat:

"Eftersom utvecklingen av nya metoder gör det möjligt att uppnå en snabbare förändring av genmaterialet som inte står i proportion till den förändring som kan uppnås naturligt eller slumpmässigt, mångfaldigas möjligheterna för skada i motsvarande mån till följd av oavsiktliga förändringar av genomen eller egenskaperna hos växten."

I en vetenskaplig artikel argumenterar en grupp danska forskare för att detta påstående är felaktigt. Genetisk variation inom en art är en förutsättning för växtförädling. Under 1920-talet upptäckte forskare att variationen i ett förädlingsmaterial kunde mångfaldigas genom att det utsattes för strålning eller mutationsframkallande ämnen. Denna så kallade mutationsförädling var särskilt populär under 1950- och 1960-talen, inte minst i Sverige. Under 1980-talet började intresset för mutationsförädling att avta, men vid millennieskiftet introducerades en ny metod, TILLING, som gjorde att intresset ökade igen.

De traditionella mutagenesmetoderna där strålning eller kemikalier används är som ett skott i mörkret. Man får slumpmässiga mutationer över hela växtens arvsmassa och tidigare var man tvungen att vänta till dess plantorna växt upp för att avgöra vilka växtmutanter som bar på förädlaren intressanta egenskaper. TILLING-metoden innebär att man med hjälp av DNA-analyser på ett tidigt stadium kan välja ut intressanta mutanter. Därmed snabbades processen upp avsevärt.

Skillnaden mellan traditionell mutagenes och riktad mutagenes med till exempel CRISPR/Cas9 handlar alltså inte om hur snabbt den ena eller andra tekniken leder till en färdig sort, utan hur precis den är. Med riktade mutationer kan man på förhand bestämma var mutationen ska ske och även om mutationer i andra gener kan förekomma så är de få. Vid traditionell mutagenes är mutationer i andra gener än de av intresse snarare en regel än ett undantag.⁷⁶

5.1.6 Danmarks etiska råd vill se en teknikneutral lagstiftning

I ett yttrande skriver Danmarks etiska råd att eftersom mycket har förändrats sedan de första genmodifierade grödorna började odlas på 1990-talet, så är det dags för ett nytt ställningstagande. För många av de växtsorter som utvecklats de senaste åren gäller inte längre de tidigare argumenten mot genmodifierade grödor och rådet förespråkar en teknikneutral lagstiftning. En teknikneutral lagstiftning innebär att det är en produkts säkerhet som står i fokus och inte vilken teknik som använts.

De menar att det är etiskt problematiskt att avvisa genetiskt modifierade grödor om de kan hjälpa till att mildra eller lösa stora problem, och om det inte finns några goda skäl till att avvisa dem. Yttrandet stöddes av femton av rådets sexton medlemmar.

Det etiska rådet skriver vidare att vi i och med klimatförändringarna behöver förädla växter för att anpassa dem till extrema väderleksförhållanden. Med gensaxar som CRISPR/Cas9 kan i övrigt odlingsvärda sorter och vilda arter anpassas till att möta de utmaningar vi står inför. Som exempel nämner rådet att gensaxar kan användas för att förädla växter för resistens mot sjukdomar och angrepp från skadedjur och ett bättre utnyttjande av vatten och näringsämnen.⁷⁷

5.2 Förslag om självbestämmande vid odling

Mellan åren 1998 och 2004 rådde ett *de facto* moratorium inom EU. Det innebar att inga ansökningar om marknadsgodkännande av genetiskt modifierade grödor behandlades under den perioden. Under 2003 trädde den förordning som reglerar genetiskt modifierade livsmedel och foder i kraft. Sedan dess har en kvalificerad majoritet av medlemsstaterna aldrig varit varken för eller emot ett utkast till kommissionens beslut om godkännande av en gröda.

Den enda genmodifierade grödan som är godkänd för odling inom EU är en insektsresistent fodermais. Den godkändes 1998. I april 2015 trädde ett nytt EU-direktiv i kraft. Direktivet ger medlemsstaterna möjlighet att begränsa eller förbjuda odling av godkända genetiskt modifierade grödor. Detta kallas *opt-out*. Det var ett försök från kommissionens sida att lösa den blockering som råder i godkännandeprocessen, men det fungerade inte. Medlemsstaterna nådde ändå inte kvalificerad majoritet.

I en artikel publicerad i den vetenskapliga tidskriften *EMBO Reports* presenterar forskare från tolv medlemsstater, inklusive Sverige, förslag till två olika *opt-in*-mekanismer.

I det ena förslaget träder *opt-in*-mekanismen in direkt efter den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhets (EFSA:s) riskbedömning. Då kan de medlemsstater som så önskar börja odla grödan i fråga. I det andra scenariot genomförs först en omröstning bland medlemsstaterna. Om omröstningen varken leder till ett ja eller nej till odling av den aktuella grödan kan de enskilda medlemsstaterna själva besluta att odla den.⁷⁸

5.3 Lagstiftning och odling i Afrika

Under året fick Niger och Ghana biosäkerhetslagstiftningar på plats. Det innebär att det nu är 22 länder på den afrikanska kontinenten som infört lagstiftning som gör det möjligt att odla genmodifierade grödor.⁷⁹

I januari godkände Nigeria en genmodifierad ögonböna för odling och den första sorten började säljas i slutet av året. Det blir den första genmodifierade gröda som odlas i landet och den första genmodifierade ögonbönan som godkänts globalt. Ögonböna är en viktig gröda i Nigeria, landet står för 58 procent av den globala produktionen. Den har ett högt proteininnehåll och kallas naman talaka, fattig mans kött. Bönan innehåller också viktiga mineraler som zink och järn. Bönan har modifierats för att motstå angrepp från larver av fjärilsarten *Maruca vitrata*. I Västafrika är det en av de huvudsakliga skadegörarna på ögonböna. Om larverna inte bekämpas kan det leda till skördeförluster på upp till 80 procent.⁸⁰

Vid öppnandet av en workshop om detektion och identifiering av GMO sa Nigerias minister för vetenskap och teknologi att regeringen insett vilken enorm betydelse genteknik och bioteknologi har för nationens framsteg, och att det kan öka den lokala produktionen av livsmedel och varor och minimera behovet av import.⁸¹

Efter fem år i fältförsök med positiva resultat har Kenya godkänt en insektsresistent så kallad *Bt*-bomull för kommersiell odling. Utsäde kommer att finnas tillgängligt i mars 2020. Sedan 2012 har Kenya haft ett förbud mot import och odling av genmodifierade grödor. Från officiellt håll har moratoriet ännu inte hävts trots att en gröda godkänts för odling.⁸² Sudan, Sydafrika och Konungariket Eswatini odlar sedan tidigare insektsresistent bomull.⁸³

5.4 Olagliga petunior kan bli lagliga i USA

Under våren 2016 upptäcktes genmodifierade petunior på den finska marknaden och eftersom inga genmodifierade petunior är godkända inom EU var de olagliga. De första petuniorna som identifierades som genmodifierade var orangefärgade, men det visade sig snart att de använts i vidare förädling och att det fanns bortåt 100 sorter i olika färger. Genmodifierade petunior hittades på många håll i världen, inklusive Sverige, och de har funnits på marknaden under många år.

Det visade sig nämligen att de orangefärgade petuniorna härstammade från plantor som producerades redan på 1980-talet. I en artikel från 1987 beskriver forskare vid Max Planck-institutet i Köln hur de genom att modifiera petunia med en gen från majs fått fram orangefärgade petunior. De orangefärgade petuniorna var storsäljare, vilket troligtvis är anledningen till att det tyska företaget *Westhoff Vertriebsgesellschaft mbH* nu ansökt om tillstånd att få odla dem i USA.⁸⁴



Genmodifierad petunia. Foto: Jens Sundström.

Ryssland satsar på genredigering

Ryssland har avsatt motsvarande 1,7 miljarder amerikanska dollar för att finansiera utvecklingen av genredigerade grödor och djur. Målet är att ta fram 30 nya genredigerade organismer till 2027. Beslutet betyder sannolikt att genredigerade organismer inte kommer att omfattas av den lag som infördes 2016 och som förbjuder odling av genetiskt modifierade organismer. Det dekret som etablerade det nya forskningsprogrammet beskriver genredigeringstekniker som jämförbara med traditionella förädlingstekniker.

En av de forskare som varit med i utvecklingen av det nya forskningsprogrammet säger till den vetenskapliga tidskriften *Nature* att det är viktigt att Ryssland inte står utanför världens "CRISPR bonanza" och att ett av målen är att Ryssland ska bli mindre beroende av import.⁸⁵

5.5 Australien moderniserar sin lagstiftning

Under 2019 uppdaterade Australien sin gentekniklagstiftning och beslutade att inte reglera vissa former av riktad mutagenes. De går därmed delvis på samma linje som USA, stora delar av Latinamerika och Japan.

Riktade mutationer med en gensax kan skapas på två olika sätt, och här skiljer sig Australien från övriga länder som valt att inte reglera växter som förädlats via riktad mutagenes. Det i särklass vanligaste sättet innebär att gensaxen klipper itu DNA-spiralen på en förutbestämd plats i arvsmassan och att cellens eget reparationssystem lagar brottet. Lagningen blir inte exakt och det skapas en genetisk förändring, en mutation. Detta tillvägagångssätt kommer inte att regleras i Australien. I det andra fallet använder man en reparationsmall i form av en bit DNA. DNA-brottet kan då lagas med mallen som förlaga och man får en mer exakt mutation. Har en reparationsmall använts kommer växten att regleras i Australien. Detsamma gäller en genredigeringsteknik som kallas oligonukleotid-styrd mutagenes och som utvecklats av företaget *Cibus*.⁸⁶

5.6 Polisen får söka misstänkta släktingar i DNA-register

Sedan den 1 januari 2019 har den svenska polisen tillåtelse att göra så kallade familjesökningar i sina DNA-register. En familjesökning innebär att polisen försöker matcha ett brottsplatsspår från en okänd gärningsperson med alla andra personer i sina register. Syftet är att hitta nära släktingar till, och på så sätt ringa in, en okänd gärningsperson.⁸⁷

Polisens DNA-register

Sedan 1999 har polisen genom polisdatalagen befogenhet att registrera DNA-profiler. Tre olika register har upprättats: spår-, utrednings- och DNA-registret, som samtliga innehåller DNA-baserad information.⁸⁸

DNA-profilerna utgörs av en handfull så kallade genetiska markörer som när de redovisas tillsammans bildar ett unikt mönster för varje person - som ett genetiskt fingeravtryck. När DNA-spår (till exempel blod eller saliv) avsatts vid en brottsplats av en okänd person, tas spåret till vara, analyseras och en DNA-profil fastställs. DNA-profilen hamnar sedan i spårregistret. I sitt arbete med att identifiera gärningspersoner utför polisen sökningar i sina register. De jämför då brottsplatsspår med DNA-profiler som redan finns i deras register.

Innan lagändringen 2019 krävdes en 100 procentig överensstämmelse mellan spåret från brottsplatsen och en tidigare registrerad DNA-profil för att sökningen skulle ge en träff. Samma person måste då ha DNA-testats av polisen tidigare och hamnat i registren. Vid en familjesökning kan polisen få upp DNA-profiler som har en lägre grad av överensstämmelse med spåret. Det innebär att om en nära släkting till gärningspersonen (föräldrar, barn och i ibland helsyskon) finns med i registret så dyker de upp i sökningen. Barn och föräldrar delar per definition hälften av sitt DNA, medan syskon kan ha allt ifrån få till många likheter. Ibland missar därför polisen helsyskon även om de finns i registret.

Polisens nya befogenhet att göra familjesökningar ledde under 2019 till att en länge eftersökt våldtäktsman greps, strax innan preskriptionstiden gick ut. Då hade mannen som överföll och våldtog en 8-årig flicka i Billdal 1995, gått ostraffad i 24 år. Det DNA-spår som säkrades för 24 år sedan gav en DNA-profil som genom en familjesökning kunde matchas med mannens son som fanns med i polisens register. Den nya informationen, tillsammans med ytterligare spaningsarbete, ledde till ett gripande och att mannen dömdes till sex års fängelse för våldtäkten.⁸⁹

Syftet med lagändringen är att polisen ska få fler verktyg att lösa grova brott. Eftersom det innebär att de behandlar känsliga personuppgifter, kommer metoden inte att användas för att lösa brott av lindrigare karaktär.

Släktforskningsregister

Att släktforska med hjälp av DNA blir allt vanligare och i dagsläget har över 100 000 svenskar skickat in ett prov med sitt DNA till något av alla de kommersiella testföretag som finns på marknaden. Företagen har upprättat register med alla användares DNA-profiler som bland annat gör det möjligt att hitta okända släktingar.

För polisen utgör företagens DNA-register en potentiell guldgruva och i USA har ett sextiototal gamla fall, så kallade *cold cases*, de senaste åren fått en lösning med hjälp av släktforskningsregister. Mest uppmärksamhet fick troligen gripandet 2018 av den seriemördare kallad *Golden State Killer* som polisen jagat i 40 år. Det är dock inte okontroversiellt att använda privatpersoners DNA-information, även om syftet är gott, och polisens tillvägagångssätt har diskuterats flitigt. I september utfärdade USA:s justitiedepartement en policy som ger polisen tillåtelse att använda släktforskningsregistren för att bekämpa grov brottslighet och för att identifiera kvarlevor. Sökningarna i släktforskningsregister begränsas även till de privata användare som gett sitt tillstånd.⁹⁰

Den svenska polisen startade under 2019 en pilotstudie där ett DNA-spår skickades till de två släktforskningsföretag som flest svenskar använder. Spåret tros komma från den okände gärningsperson som 2004 mördade en åttaårig pojke och en 56-årig kvinna i Linköping.⁹¹ Studien pågår fortfarande.

6 Ordlista

A, B, C

Allel	Varianter av ärftliga anlag. I cellkärnan ligger det dubbelsträngade DNA:t packat i kromosomer som hos människor existerar i par där ena kromosomen ärvt från pappan och den andra från mamman. Gener (eller andra DNA-sekvenser) finns därför i två varianter och kallas alleler. Växter och enstaka djur kan ha fler än två alleler
Antibiotikaresistens	Antibiotika är läkemedel som används för att behandla bakterieinfektioner. Antibiotikaresistens innebär att bakterier utvecklat motståndskraft mot antibiotika, vilket gör att läkemedlet inte fungerar. Multiresistenta bakterier har motståndskraft mot flertalet antibiotika.
Antigen	Ett kroppsfrämmande ämne som startar en försvarsreaktion hos immunförsvaret.
Antikropp	Proteiner som bildas av B-celler i kroppens immunförvar. Antikroppar upptäcker och flaggar ör främmande ämnen (antigen) från till exempel virus.
Arvs massa	Den totala mängden DNA i en cell. Samma sak som genom.
Bakteriofag	En sorts virus som infekterar bakterier.
Baspar	DNA-spiralen är en dubbelsträngad moleky l som binds samman via kvävebaser. Kvävebasen adenin (A) binder till kvävebasen tymin (T) och bildar basparet A-T. Kvävebasen guanin (G) binder till kvävebasen cytosin (C) och de bildar basparet G-C.
B-celler	En typ av vita blodkroppar som är en del av immunförsvaret. Tillverkar bland annat antikroppar och är grunden till immunitet då de kan utveckla ett minne för vilken antikropp som känner igen vilken antigen. Minnet resulterar i att en återkommande infektion ger mildare eller inga symptom.
Bt-gröda	En gröda som modifierats med gener från bakterien <i>Bacillus thuringensis</i> och därmed ger grödan motståndskraft mot vissa arter av skadegörande insekter.
CAR-T-celler	CAR står för chimär antigenreceptor och genen för CAR används för att modifiera T-celler i samband med immunterapi för behandling av cancer.
Cell	Kroppens "byggsten", den funktionella och strukturella enheten i alla levande organismer. Blir fler genom delning. En normal cell upprätthåller en egen ämnesomsättning och har all genetisk information som gör att den kan bilda en ny identisk cell.
Cisgen organism	En genetiskt modifierad organism där det DNA organismen modifierats med isolerats från samma eller korsningsbar art.

CGIAR	En internationell plattform med 15 forskningscenter. <i>Eng. Consultative Group for International Agricultural Research</i>
CRISPR/Cas9	En genredigeringsteknik som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan. Förkortningen CRISPR står för <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> . CRISPR/Cas9 är ett komplex bestående av Cas9 som är det enzym som klipper itu DNA-spiralen och guide-RNA som innehåller information om var i DNA-sekvensen klippt ska utföras.
D, E, F	
DNA	Förkortning av deoxyribonukleinsyra (eng: <i>deoxyribonucleic acid</i>). Den molekyl som utgör den genetiska informationen i alla levande organismer och är uppbyggd av nukleotider. Kromosomer är uppbyggda av DNA. Hos människan innehåller varje kroppscell bortåt två meter DNA.
Domesticering	De genetiska förändringar en vild djur- eller växtart genomgår när den via mänsklig påverkan blir mer eller mindre beroende av människan. Husdjur och odlade grödor är domesticerade.
EFSA	Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet. <i>Eng: European Food Safety Authority</i>
Embryo	Ett tidigt stadium i ett djurs eller en växts utveckling.
Enzymer	Proteiner som utför (katalyserar) kemiska reaktion.
EU-domstolen	Tolkar EU:s lagstiftning och ser till att den följs och tillämpas på samma sätt i alla EU-länder och vid alla EU-institutioner. Består av en domare från varje medlemsstat och elva generaladvokater.
EU-direktiv	En rättsakt som sätter upp mål som medlemsstaterna ska uppnå, men de får själva bestämma hur det ska gå till.
EU-förordning	Bindande rättsakt som ska tillämpas i sin helhet. Gäller direkt och lika i alla medlemsstater.
EU-kommissionen	Föreslår och genomför EU:s lagstiftning och politik. Kommissionens ordförande fördelar ansvarsområdena bland de 28 kommissionärerna (en från varje medlemsstat). Det löpande arbetet i kommissionen sköts av personalen vid de olika avdelningarna, de så kallade generaldirektoraten. Varje generaldirektorat ansvarar för ett visst politikområde. Frågor som rör genetiskt modifierade växter ligger under generaldirektoratet för hälsa och livsmedel, förkortat Sante.
Ex vivo	Betyder 'utanför livet'. Experiment som utförs <i>ex vivo</i> görs i laboratoriet på biologiskt material (till exempel blod eller celler) som tagits från en organism.

Fettsyror	Uppbyggda av en kedja av kolatomer, väte och syre. Olika fettsyror innehåller olika många kolatomer och kan vara mättade eller omättade. En fettsyra kallas enkelomättad eller fleromättad när det finns en eller flera dubbelbindningar mellan kolatomerna. Mellan kolatomerna i en mättad fettsyra finns bara en bindning.
Fotoreceptorer	Synceller, ljuskänsliga sinnesceller som finns bakom näthinnan i ögat. Hos däggdjur kallas de för tappar och stavar.
Fotosyntes	Den process i växter som med hjälp av energi från solen omvandlar koldioxid och vatten till kolhydrater, syre och vatten.
G, H	
Gen	En bit av arvsmassans DNA-sekvens som kan vara en ritning över hur ett protein ska konstrueras. Det finns också gener som ger upphov till RNA som inte översätts till proteiner.
Gendrivare	En DNA-sekvens som ser till att en viss gen eller genvariant (allel) nedärvs i större utsträckning än förväntat i en sexuellt reproducerande art.
Generaldirektorat	En avdelning inom EU kommissionen som ansvarar för ett eller flera sakområden till exempel hälsa och livsmedelssäkerhet.
Genetik	Ärftlighetslära.
Genetisk mosaicism	När celler i en individ har olika genetisk uppsättning.
Genomredigering	Tekniker som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar och inkluderar CRISPR/Cas9 och TALEN. Kallas även genomredigering eller geneditering.
Genom	Den totala mängden DNA i en cell. Kallas även arvsmassa.
Genotyp	En individs genetiska uppsättning. Kan även syfta på de olika alleler som utgör en gen eller en bit av en gen.
Gensax	Tekniker som kan användas för att introducera riktade mutationer i arvsmassan till exempel CRISPR/Cas9 och TALEN
Genterapi	En behandlingsform där patientens genetiska information eller hur den uttrycks förändras. Ofta rör det sig om att en korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad och sjukdomsalstrande gen.
Genredigering	Tekniker som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar och inkluderar CRISPR/Cas9 och TALEN. Kallas även genomredigering eller geneditering.
Grödor	Odlade växter inom jordbruket.

Guide-RNA	I sammanhanget CRISPR/Cas9, en RNA-sekvens som binder till en specifik plats i arvsmassan. Guide-RNA:t designat för att visa var i sekvensen Cas9-enzymet ska klippa.
Herbucid	Ogräsbekämpningsmedel.
Horisontell genöverföring	Naturlig överföring av genetisk information mellan avlägset besläktade eller obesläktade organismer, till exempel från en bakterie till en växt. Överföring av genetiskt material från föräldrar till avkomma kallas vertikal genöverföring.
Hybrid	Inom biologin, avkomma från två individer som är genetiskt olika.
Hybridnukleinsyra	Resultatet av att nukleinsyror från olika källor länkas samman. När en DNA-sekvens integreras i en arvs massa bildas en hybridnukleinsyra. Kallas också rekombinant nukleinsyra.
I, J, K, L	
Immunceller	Vita blodkroppar. Celler med funktioner i immunförsvaret.
Immunterapi	Behandling som går ut på att förmå patientens eget immunförsvaret att mer effektivt bekämpa cancer. Vid en viss form av immunterapi genmodifieras immunförsvarets T-celler för att bli bättre på att hitta och döda cancerceller.
In vivo	Betyder 'i livet' och syftar på biologiska processer eller experiment som sker inuti en organism.
IRRI	Forskningsinstitut inom CGIAR med särskild inriktning på ris. Eng: <i>International Rice Research Institute</i>
IFPRI	Forskningsinstitut inom CGIAR med uppgift att stödja forskning om livsmedelspolitik. Eng. <i>International Food Policy Research Institute</i>
Klinisk prövning	En undersökning på människor av ett läkemedels eller en behandlings effekter.
Kromosomer	Strukturer i cellen som består av DNA. Antalet kromosomer varierar mellan olika växt- och djurarter, människan har 46.
Kvävebaser	Organiska föreningar som innehåller kväveatomer. En av beståndsdelarna i nukleotider som bygger upp DNA och RNA.
Laktos	Mjölksocker som finns i däggdjursmjölk och består av sockerarterna glukos och galaktos.

M, N, O

Malaria	Sjukdom som orsakas av encelliga organismer som tillhör släktet <i>Plasmodium</i> . Sjukdomen sprids av <i>Anopheles</i> -myggor
Mikrocefali	En medfödd missbildning av hjärnan som bland annat innebär att den drabbade får mindre huvud.
Mikroorganism	Organismer som är osynliga för blotta ögat till exempel bakterier, arkéer, encelliga djur som amöbor och ciliater och encelliga alger.
Mutagenes	Den process som leder till att en mutation uppstår. Kan vara naturlig eller induceras med hjälp av till exempel mutationsframkallande ämnen.
Mutationer	Förändringar i DNA-sekvensen. Kan uppstå spontant som ett kopieringsfel vid celledelningen eller induceras av omgivande faktorer som till exempel strålning. Sprids till kommande generationer om de uppstår i könsceller. Kan vara gynnsamma, skadliga eller neutrala.
NASA	USA:s federala myndighet för luft- och rymdfart. (eng. <i>National Aeronautics and Space Administration</i>)
Nukleinsyra	Kedja av sammanlänkade nukleotider till exempel DNA och RNA.
Nukleotider	Byggstenarna i nukleinsyrorna DNA och RNA. Består av en kvävebas, en sockermolekyl och en eller flera fosfatgrupper. Kvävebaserna i DNA är adenin (A), tymin (T), guanin (G) och cytosin (C). I RNA är tymin utbytt mot uracil (U). Sockret i DNA är deoxyribos och i RNA ribos.
Organism	En levande varelse med egen ämnesomsättning, till exempel en växt, ett djur eller en bakterie.
Organoid	3D-baserade cellodlingar som antar komplexa organ-liknande strukturer.

P, Q, R

Pandemi	Kallades förr farsot och är en epidemi som får stor spridning.
Protein	Organiska ämnen som är en av huvudbeståndsdelarna i allt levande. Består av sammanlänkade aminosyror.
Proteinkodande gen	Gener som beskriver hur aminosyror ska sammankopplas för att ett visst protein ska konstrueras.
Punktmutation	En mutation som innebär att en eller ett fåtal nukleotider förändrats.

Reaktiva syreföreningar	Syreföreningar som lätt reagerar med andra ämnen. Bildas som en restprodukt av cellens syreomsättning och en del har viktiga funktioner i cellen. I stora mängder kan det orsaka skador på t.ex. DNA.
Receptor	Ett mottagarprotein på utsidan eller inuti celler som tar emot och vidarebefordrar signaler.
Retrovirus	Virus som förökar sig genom att infektera en cell och integrera sin arvs massa i värdcellens DNA. Cellen börjar då producera proteiner som gör att viruset kan föröka sig..
Resistens	Motståndskraft.
Riktade mutationer	Specifika genetiska förändringar som introduceras i en organisms arvs massa med till exempel genredigeringsteknik.
RNA	Förkortning av ribonukleinsyra (<i>eng. ribonucleic acid</i>). Den molekyl som bland annat levererar informationen som finns i DNA:t till proteintillverkningen.
RNAi	Förkortning av RNA-interferens. En naturlig process i växter och djur, inklusive människan, som reglerar hur mycket protein som ska produceras från en viss gen.
Rådet	Kort för Europeiska unionens råd. Samlar ministrar från EU:s medlemsstater för att anta lagar och samordna politiken. Vilka ministrar som deltar beror på vilka frågor som avhandlas.
S, T, U	
Sekvensbestämning	Vid sekvensbestämning tar man reda på vilka nukleotider som finns i en DNA- eller RNA-molekyl, eller en hel arvs massa, och i vilken ordning de sitter. Det går också att sekvensbestämma ett protein och ta reda på vilka aminosyror som finns i proteinet. Även kallat sekvensering.
Stamceller	Ursprunget till kroppens alla specialiserade celler. Nybildas under hela livet.
Somatisk genterapi	Genterapi där kroppsceller (somatiska celler) och inte köns celler modifieras. Därmed förs inte egenskapen vidare till kommande generationer.
Sort	En samling plantor som är genetiskt identiska eller nästan identiska och tydligt avviker från andra samlingar. Efter förökning behåller en sort sina särskiljande egenskaper. Till exempel är King Edward en potatissort och Bintje en annan.
TALEN	Genredigeringsteknik som bland annat kan användas för att introducera riktade mutationer i arvs massan.
T-celler	En typ av vita blodkroppar som ingår i immunförsvaret.

Teknikneutral lagstiftning	Innebär att det är en produkts säkerhet som står i fokus och inte vilken förädlingsteknik som använts.
Transgen organism	En genetiskt modifierad organism där det DNA som organismen modifierats med kommer från en icke korsningsbar art.
Transkriptionsfaktorer	Proteiner som reglerar transkriptionen (översättningen) av gener till RNA. Påverkar hur mycket av ett protein som ska bildas och när.
V, X, Z, Ä	
Vaskulär	Kärl (syftar till blodkärl).
Virusvektor	Ett genmodifierat virus som fungerar som transportörer av nytt genetiskt material vid genterapi. Kan ta sig in i celler och i arvsmassan men har modifierats så att de inte kan föröka sig inne i värdcellen och orsaka sjukdom. Kallas även virala vektorer.
Xenotransplantation	Transplantation av celler, vävnad eller organ över artgränserna. Oftast avses från djur till människa.
Zikavirus	Ett myggburet virus som orsakade en pandemi 2013. Ger influensa-liknande symptom hos en av fem smittade. Kan leda till neurologiska fosterskador (mikrocefali) om den smittade är gravid.
Ärftlig genredigering	Genredigering av ägg, spermier eller befruktade ägg då den genetiska förändringen ärvs av kommande generationer.

7 Referenser

- ¹ Perfect Day, <https://www.perfectdayfoods.com>
- ² Cargill-DSM joint venture Avansya starts commercial-scale production of EverSweet™ stevia sweetener, as consumers increasingly demand reduced-calorie food and beverages. Press release 14 November 2019; Getting to the Zero Calorie Sweetness: <https://www.cargill.com/food-beverage/na/getting-to-the-zero-calorie-sweetness>; Safety of the proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E 960) as a food additive: Rebaudioside M produced via enzyme-catalysed bioconversion of purified stevia leaf extract. EFSA 28 October 2019
- ³ Total synthesis of Escherichia coli with a recoded genome. Nature. May 15 2019.
- ⁴ Conversion of E. coli to Generate All Biomass Carbon from CO₂. Cell. Nov 27 2019.
- ⁵ Micronutrient deficiency – Vitamin A deficiency, World Health Organization: <https://www.who.int/nutrition/topics/vad/en/>
- ⁶ Philippines approves Golden Rice for direct use as food and feed, or for processing, International Rice Research Institute, News 18 December 2019, The Philippines is the first Asian country to approve Golden Rice for Direct Use. Adrian Dubock, Peter Beyer & Ingo Potrykus, Golden Rice Project, December 2019; World Health Organization, Nutrition – Micronutrients - Vitamin A deficiency
- ⁷ FDA Approves Ultra-Low Gossypol Cottonseed For Human, Animal Consumption. The dual-purpose cotton variety developed by Texas A&M researchers has the potential to make a significant impact on nutrition security around the world. By Kay Ledbetter, Texas A&M AgriLife October 14, 2019; Gossypol toxicity from cottonseed products. Gadhela et al, Scientific World Journal.Epub 2014 May 6.
- ⁸ Impacts of Bt-brinjal (eggplant) technology in Bangladesh, International Food Policy Research Institute Bangladesh Policy Research and Strategy Support Program August 2019; Bt eggplant project in Bangladesh: History, present status and future direction. Shelton et al, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, August 2018, Volume 6, Article 106.
- ⁹ ISAAA Brief 54: Global Status of Commercialized GM/Biotech Crops in 2018; GEMENSAMMA SORTLISTAN ÖVER ARTER AV LANTBRUKSVÄXTER 37:e fullständiga utgåvan (2019/C 13/01); Gemensamma sortlistan över arter av lantbruksväxter — åttonde tillägget till den 37:e fullständiga utgåvan.
- ¹⁰ Synthetic glycolate metabolism pathways stimulate crop growth and productivity in the field. South et al, Science Vol. 363, Issue 6422, eaat9077, 4 January 2019.
- ¹¹ Engineering a New Chloroplastic Photorespiratory Bypass to Increase Photosynthetic Efficiency and Productivity in Rice. Shen et al, Molecular Plant 12, 199-214, February 2019; Feeding the world: improving photosynthetic efficiency for sustainable crop production. Andrew J. Simkin1Journal of Experimental Botany, Vol. 70, No. 4 pp. 1119–1140, 2019; RIPE: <https://ripe.illinois.edu/>
- ¹² De novo domestication of wild tomato using genome editing. Zsögön et al, Nature biotechnology, published on line 1 October 2018; Domestication of wild tomato is accelerated by genome editing. Li et al, Nature Biotechnology, published online October 1, 2018, doi:10.1038/nbt.4273; Rapid improvement of domestication traits in an orphan crop by genome editing. Lemmon et al Nature Plants. Published online October 1, 2018. doi: 10.1038/s41477-018-0259-x
- ¹³ Mål C-528/16, Confédération paysanne m.fl. mot Premier ministre och Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt (begäran om förhandsavgörande från Conseil d'État (Frankrike)
- ¹⁴ First commercial sale of Calyxt high oleic soybean oil on the U.S. market. Calyxt, pressmeddelande 26 februari 2019.
- ¹⁵ Arcadia Bioscience, <https://arcadiabio.com/approach/technology/>

- ¹⁶ Sunrise Genetics, <https://www.sunrisegenetics.com/>
- ¹⁷ Falco, a different breed, <https://www.falcoseed.com/>
- ¹⁸ Cibus Achieves Critical Milestones for Three Non-GMO Traits to Increase Canola Yield. Cibus press release November 6, 2019.
- ¹⁹ Intrexon Announces Advances in Non-browning GreenVenus Romaine lettuce. Intrexon, press release, June 3, 2019; Current Status of Research, Regulations, and Future Challenges for CRISPR Gene Editing in Crop Improvement. Sadikshya Sharma, Heqiang Huo, and Seonghee Lee. IFAS, University Extension.
- ²⁰ Rapid customization of Solanaceae fruit crops for urban agriculture. Kwon et al, Nature Biotechnology December 23, 2019.
- ²¹ Using CRISPR-Cas9 to generate semi-dwarf rice lines in elite landraces. Hu et al, Scientific reports (2019) 9:19096
- ²² FAO launches 2020 as the UN's International Year of Plant Health, 2 December 2019
- ²³ Broad-spectrum resistance to bacterial blight in rice using genome editing, Oliva et al, Nature Biotechnology volume 37, pages1344–1350(2019)
- ²⁴ A novel approach to carotenoid accumulation in rice callus by mimicking the cauliflower Orange mutation via genome editing. Endo et al, Rice (2019) 12:81
- ²⁵ CRISPR/Cas9 editing of endogenous banana streak virus in the B genome of Musa spp. overcomes a major challenge in banana breeding. Tripathi et al, Communications Biology volume 2, Article number: 46 (2019)
- ²⁶ Horizontally transferred fungal carotenoid genes in the two-spotted spider mite Tetranychus urticae. Altincicek et al Biol Lett v 8(2);2012 April 23
- ²⁷ The horizontal gene transfer of Agrobacterium T-DNAs into the series Batatas (Genus Ipomoea) genome is not confined to hexaploidy sweetpotato. Quispe-Huamanquispe, Scientific reports (2019) 9:12584; The genome of cultivated sweet potato contains Agrobacterium T-DNAs with expressed genes: An example of a naturally transgenic food crop. Kyndt et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 112, 201419685 (2015)
- ²⁸ On the evolutionary significance of horizontal gene transfer in plants. Wickell & Li, New Phytologist doi: 19.111/nph.16022 (2019)
- ²⁹ Genomes of Subaerial Zygnematophyceae Provide Insights into Land Plant Evolution. Cheng et al, Cell Volume 179, Issue 5, 14 November 2019; Alien genes from bacteria helped plants conquer the land. Science by Elizabeth Pennisi Nov. 14, 2019; One thousand plant transcriptomes and the phylogenomics of green plants. One Thousand Plant Transcriptomes Initiative, Nature volume 574, pages 679–685 (2019)
- ³⁰ Widespread occurrence of natural genetic transformation of plants by *Agrobacterium*. Tatiana V. Matveeva and Léon Otten, *Plant Molecular Biology*, November 2019, Volume 101, Issue 4–5, pp 415–437
- ³¹ Lateral transfer of large DNA fragments spread functional genes among grasses. Dunning et al, PNAS vol. 116, no. 10 March 5 2019.
- ³² 2019 Eurobarometer on Food Safety in the EU
- ³³ Resistance gene cloning from a wild crop relative by sequence capture and association genetics. Nature Biotechnology (2019).
- ³⁴ U.S. approves first drug from DNA altered animals. Science News Feb 6 2009.
- ³⁵ A chicken bioreactor for efficient production of functional cytokines. BMC Biotechnology. Dec 29 2018.
- ³⁶ Species specific differences in use of ANP32 proteins by influenza A virus. eLife Jun 4 2019
- ³⁷ MOD, <https://merorgandonation.se/om-organdonation/statistik/>

- ³⁸ Eyeing organs for human transplants, companies unveil the most extensively gene-edited pigs yet. *Science Magazine*. Dec 19 2019; Extensive Mammalian Germline Genome Engineering. bioRxiv. Dec 19 2019.
- ³⁹ Rasys A.M. et al., CRISPR/Cas9 Gene Editing in Lizards Through Microinjection of Unfertilized Oocytes. bioRxiv. Mars 31 2019
- ⁴⁰ Transforming insect population control with precision guided sterile males with demonstration in flies. Kandul et al, *Nature Communications* (2019) 10:84
- ⁴¹ Target Malaria welcomes the decision of the National Biosafety Agency of Burkina Faso to approve a small-scale release of genetically modified sterile male mosquitos. Summary information note regarding the small scale release of genetically modified sterile male *Anopheles coluzzii* strain Ac(DSM)2 in Bana village in Burkina Faso
- ⁴² New insectary for Malaria research opened at Uganda Virus Research Institute, Uganda Virus Research Institute
- ⁴³ Preventative releases of self-limiting *Ceratitis capitata* provide pest suppression and protect fruit quality in outdoor netted cages. Asadi et al, *International Journal of Pest Management*, DOI: 10.1080/09670874.2019.1601293
- ⁴⁴ Genome editing retraces the evolution of toxin resistance in the monarch butterfly. *Nature*. Okt 2 2019
- ⁴⁵ Possible Use of Translocations to fix Desirable Genes in Insect Pest Populations. C. F. CURTIS, *Nature* volume 218, pages368–369(1968)
- ⁴⁶ Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. A. Burt, *Proc. Biol. Sci.* 270, 921–928 (2003).
- ⁴⁷ The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. Gantz & Bier, *Science* 348(6233):442-444 (2015); Biotechnology. Biologists devise invasion plan for mutations. J. Bohannan, *Science* 347(6228):1300 (2015); Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. Gantz et al, *Proc Natl Acad Sci.* 112(49), 2015; A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. Hammond et al, *Nature Biotechnology*, 2016; 34:78-83.
- ⁴⁸ Efficient allelic-drive in *Drosophila*. Guichard et al, *Nature Communications* (2019) 10:1640.
- ⁴⁹ Director General for Food Safety, Ref. Ares (2018)2953435 - 06/06/2018
- ⁵⁰ Gene Therapy Net, <http://www.genetherapynet.com/gene-therapy-products-on-the-market.html>
- ⁵¹ Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1. *New England Journal of Medicine* (2019).
- ⁵² CRISPR enters its first human clinical trials. *ScienceNews*. Aug 14 2019.
- ⁵³ Early Results from First-In-U. S Trial of CRISPR-Edited Immune Cells for Cancer Patients Suggest Safety of Approach. *Penn Medicine News*. November 6, 2019.
- ⁵⁴ CRISPR 'magnificent moment' in the clinic. *Nature Biotechnology News*. Dec 6 2019.
- ⁵⁵ Novartis announces landmark EU approval for one-time gene therapy Luxturna® to restore vision in people with rare inherited retinal disease; Socialstyrelsen – ovanliga diagnoser retinitis pigmentosa, tidig form.
- ⁵⁶ Genome-edited baby claim provokes international outcry. *Nature News*. Nov 28 2018.
- ⁵⁷ CRISPR baby scientist fired by university. *Nature News*. Jan 22 2019; He Jiankui faces three years in prison for CRISPR babies. *MIT Technology Review*. Dec 30 2019.

⁵⁸ Chinas CRISPR babies: read exclusive excerpts from the unseen original research. MIT Technology Review. Dec 3 2019; Global human genetics of HIV-1 infections and China. *Cell Research* (2005).; CCR5 is a suppressor for cortical plasticity and hippocampal learning and memory. *eLife* 5 (2016); CCR5 is a therapeutic target for recovery after stroke and traumatic brain injury. *Cell* (2019); Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* (1996); A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis.* 2008; Dengue virus requires the CC-chemokine receptor CCR5 for replication and infection development. *Immunology* (2015); CCR5 deficiency predisposes to fatal outcome in influenza virus infection. *The Journal of General Virology* (2015).

⁵⁹ WHO, <https://www.who.int/news-room/detail/26-07-2019-statement-on-governance-and-oversight-of-human-genome-editing>; <https://www.who.int/news-room/detail/29-08-2019-who-launches-global-registry-on-human-genome-editing>

⁶⁰ Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature* (2019).

⁶¹ Russian biologist plans more CRISPR-edited babies. *Nature News*. Juni 10 2019; Calling embryo editing "premature" Russian authorities seek to ease fears of a scientist going rogue. *STAT*. Okt 16 2019.

⁶² Search and replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* Oct. 21 2019; Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells. *Nature Review Genetics* Dec 19 2018; Super-precise new CRISPR-tool can tackle a plethora of genetic disease. *Nature News* Oct. 21 2019; New CRISPR tool has the potential to correct almost all disease-causing DNA glitches, scientists report. *STAT*. October 21 2019.

⁶³ Capturing sequence diversity in metagenomes with comprehensive and scalable probe design. *Nature Biotechnology* (2019)

⁶⁴ B cells engineered to express pathogen-specific antibodies protect against infection. *Science Immunology* (2019).

⁶⁵ Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nature Medicine*, May 8 2019.

⁶⁶ *Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. Nature* (2019)

⁶⁷ Transgenic *Metarhizium* rapidly kills mosquitos in a malaria endemic region of Burkina Faso. Lovett et al, *Science*, 2019; 364 (6443): 894-897.

⁶⁸ Reduced Testicular Steroidogenesis and Increased Semen Oxidative Stress in Male Partners as Novel Markers of Recurrent Miscarriage. *Clinical Chemistry* (2019)

⁶⁹ Inhibition of MYC by SMARCB1 tumor suppressor. *Nature Communications* (2019).

⁷⁰ *History in the Making: Student Experiment Edits DNA with CRISPR Technology in Space. The ISS National lab blog. May 24 (2019)*

⁷¹ Organisms obtained by mutagenesis are GMOs and are, in principle, subject to the obligations laid down by the GMO Directive. Court of Justice of the European Union PRESS RELEASE No 111/18 Luxembourg, 25 July 2018.

⁷² Detection of food and feed plant products obtained by new mutagenesis techniques. European Network of GMO Laboratories (ENGL), 26 March 2019

⁷³ EU regulators face CRISPR crop conundrum, *Nature* vol 572, 1 August 2019

⁷⁴ Jordbruksverket, Fältförsök med genetiskt modifierad potatis, dnr 4.6.18-05614/2019

⁷⁵ RÅDETS BESLUT (EU) 2019/1904 av den 8 november 2019 om en begäran till kommissionen att lägga fram en studie mot bakgrund av domstolens dom I mål C-528/16 om ställningen för nya genomiska metoder enligt unionsrätten, och ett förslag, om så är lämpligt med hänsyn till resultaten av studien.

⁷⁶ Organisms obtained by mutagenesis are GMOs and are, in principle, subject to the obligations laid down by the GMO Directive. Court of Justice of the European Union PRESS RELEASE No 111/18 Luxembourg, 25 July 2018; Induced Genetic Variation in Crop Plants by random or targeted Mutagenesis; Convergence and Differences. Holme et al, *Frontiers In Plant science*, published 14 November 2019.

⁷⁷ Udtalelse fra Det Ethiske Råd: GMO og etik i en ny tid, 29 april 2019

⁷⁸ Implementing an EU opt-in mechanism for GM crop cultivation. Eriksson et al, *EMBO reports* (2019) Volume 20 Issue 5

⁷⁹ ABNE, African Biosafety Network of Expertise.

⁸⁰ Decision Document for a permit for the Commercial release of Pod Borer – Resistant Cowpea (PBR – Cowpea)-event AAT709A, genetically modified for lepidopteran insect pest (vittrata) resistance, issued to Institute for Agricultural Research (IAR), Zaria, National Biosafety Management Agency, Permit: NBMA / CM/002, Issued 25 January 2019; The International Institute of Tropical Agriculture <http://www.iita.org/crops/cowpea/>

⁸¹ FG to apply biotech for food security. Federal ministry of Science and Technology, September 17, 2019.

⁸² Bt Cotton Approved for Planting in Kenya. Alliance for Science, December 19, 2019

⁸³ Global Status of Commercialized GM/Biotech Crops: 2018. The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications

⁸⁴ Petition for the determination of non-regulated status for petunias containing the A1 gene of Maize (A1-DFR petunias) Westhoff Vertriebsgesellschaft mbH Fresenhorst, 22-24 D-46354 Südlohn-Oeding Germany; Evira drar bort genmodifierade orangefärgade petunior från försäljning, Evira, Aktuellt 2017-04-27; Olovliga petunior på marknaden, Jordbruksverket, Nyheter 2017-05-09; U.S. flower sellers rush to destroy illegal GE petunias, *Science* May 16, 2017; A new petunia colour generated by transformation of a mutant with a maize gene. Meyer et al, *Letters to Nature* 330:678 (1987)

⁸⁵ Russia joins in global gene-editing bonanza. *Nature News*, 14 May 2019

⁸⁶ Gene Technology Amendment (2019 Measures No. 1) Regulation 2019, 04 April 2019; Questions and Answers on the Technical Review of Gene Technology Regulations 2001. Australian gene-editing rules adopt 'middle ground'. *Nature news*. 23 April 2019.

⁸⁷ Nu kan släktingar sökas i dna-registren. *Kriminalteknik*, nr 1 (2019)

⁸⁸ Polisen, www.nfc.polisen.se/kriminalteknik/dna-och-biologi/dna-register/

⁸⁹ SVT nyheter, www.svt.se/nyheter/lokalt/vast/billdalsmannen-doms-till-sju-ars-fangelse

⁹⁰ New federal rules limit police searches of family tree DNA databases. *Science Magazine*, September 25 2019.

⁹¹ SVT nyheter, www.svt.se/nyheter/lokalt/ost/populara-dna-register-kan-anvandas-av-polisen

Gentekniknämnden c/o Vetenskapsrådet Box 1035 101 38 Stockholm

e-post: genteknik@genteknik.se

Webbplatser: www.genteknik.se och www.genteknik.nu

Twitter: [genteknik1](https://twitter.com/genteknik1)