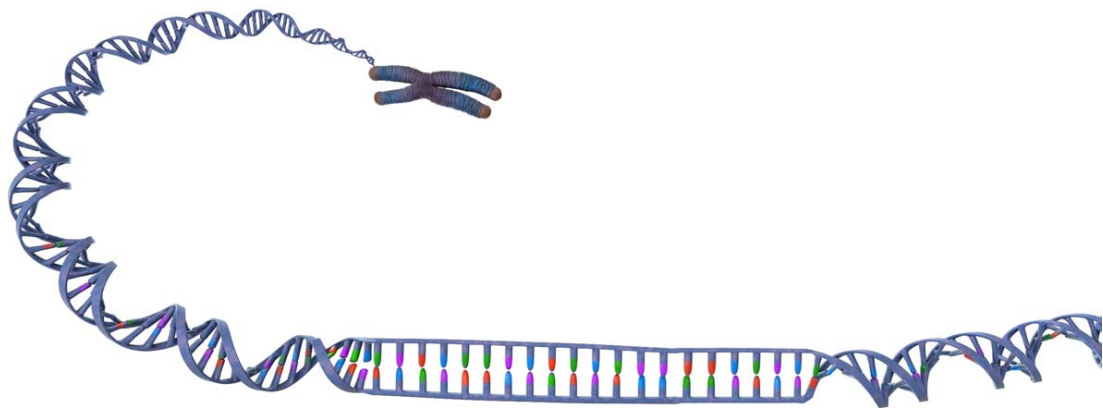




Gentekniknämnden
The Swedish Gene Technology Advisory Board

Genteknikens utveckling 2013



Inledning

Gentekniknämnden ska varje år i samband med årsredovisningen till regeringen lämna en översiktlig redovisning av utvecklingen av gentekniken under det senaste räkenskapsåret. Denna information för räkenskapsåret 2013 har sammanställts av Marie Nyman, kanslichef, Natalie von der Lehr, vetenskapsjournalist, och Jenny Carlsson, handläggare. Gunilla Elam har gjort illustrationerna.

Referaten i rapporten bygger till största delen på vetenskapliga artiklar publicerade i internationella tidskrifter. För den intresserade finns referenser till originalartiklarna i slutet av rapporten. Samtliga nummer av de inflytelserika och breda tidskrifterna som exempelvis *Nature* och *Science*, och välrenommerade, mer specialiserade tidskrifter som *Nature Biotechnology*, *New England Journal of Medicine*, *Cell* och *Plant Biotechnology Journal* har gått igenom. Vissa tidskrifter ges ut en gång i månaden, andra en gång i veckan. Totalt följs regelbundet ett 30-tal tidskrifter. Via de tidskrifter som gått igenom och nyhetssajter som till exempel *Science Daily*, har artiklar i andra tidskrifter plockats upp.

Utifrån dessa sökningar har vi sett trender och fångat upp forskningsområden som det satsas på just nu. Under 2013 fick till exempel en ny teknik för riktade förändringar i arvsmassan ett stort genombrott. När detta blev tydligt användes databaser för att plocka upp ytterligare artiklar inom området.

Förutom den naturvetenskapliga litteraturen har utvecklingen rörande bland annat lagstiftningen inom EU följts.

Gentekniknämnden har i uppdrag att bevaka utvecklingen på genteknikområdet, bevaka de etiska frågorna och ge råd om användningen av gentekniken. Fokus i rapporten *Genteknikens utveckling* är på den tekniska utvecklingen och den naturvetenskapliga forskningen. De etiska frågorna tas upp i andra sammanhang inom vår verksamhet.

Gentekniknämnden, februari 2014

Innehållsförteckning

1	Mikroorganismer	7
1.1	Bakterier i den mänskliga kroppen	7
1.2	Mikrobiomets roll i sjukdomsförlopp	7
1.3	Forskare skapar referensgenom för mikrobiomet	8
1.4	Olika bakterier och svampar på olika delar av huden	8
1.5	Maten förändrar mikrobiomet	9
1.6	Koppling mellan mikrobiomet och autism	9
1.7	Lär känna dina mikroorganismer – företag erbjuder analys	9
1.8	Mikrobiomet i global skala	10
1.9	Enzymer i pandans avföring kan göra biobränsle	10
1.10	Genmodifierad <i>E. coli</i> känner igen och bryter ner sjukdomsframkallande bakterier	11
1.11	Genetisk kod med hierarki	11
2	CRISPR – tekniken som tagit forskarsamhället med storm	13
2.1	Inga patent men nytt företag och stor internationell uppmärksamhet	13
2.2	En molekylär skalpell	14
2.3	HIV-viruset inaktiveras i cellkulturer	14
2.4	Korrigerig av genen för cystisk fibros	14
2.5	Många förändringar samtidigt	15
2.6	Modifiering av zebrafiskens arvs massa	15
2.7	Modifiering av växter med CRISPR/Cas9	15
2.8	CRISPR/Cas9 och GMO-lagstiftningen	15
3	Evolution och domesticering	17
3.1	Genetisk variation bakom evolution	17
3.2	50 000 generationer av <i>E. coli</i> används för att bättre förstå evolutionen	17
3.3	Bakterie som lever i en bakterie som lever i en lus	18
3.4	Sekvensbestämning av jättevirus	18
3.5	Kartläggning av kvastfeningens gener	19
3.6	Gamla hästben ger information om hästens evolution	19
3.7	Fladdermöss är släkt med hästar	19
3.8	Kartläggning av skillnaden mellan hund och varg	20
3.9	Grottfynd ger ny kunskap om människans evolution	20
3.10	24 000-årigt ben avslöjar den amerikanska ursprungsbefolkningens härkomst	21

3.11	Den äldsta nu levande gömfröiga arten har sekvenserats.....	21
4	Djur.....	23
4.1	Genetiskt modifierade djur.....	23
4.1.1	Fältförsök med modifierade <i>Aedes</i> -myggor.....	23
4.1.2	Modifierade myggor utan förkärlek för människoblod.....	23
4.1.3	Inaktivering av insektsgener med ny teknik.....	24
4.1.4	Fältförsök med modifierade olivflugor i Spanien.....	24
4.1.5	Självljysande silke från genmodifierade larver.....	25
4.2	Kartlagda arvsmassor - djur.....	25
4.2.1	Sekvensbestämning av tigrar och andra kattdjur.....	25
4.2.2	Anpassningsbar arvs massa.....	25
4.2.3	Andra djurs arvs massor.....	26
5	Människan och medicinen.....	27
5.1	Sjukdoms genetik.....	27
5.1.1	Gener kopplade till övervikt och aptit.....	27
5.1.2	Gen kopplad till anorexi.....	28
5.1.3	Genvarianter kopplade till psykiatriska sjukdomar.....	28
5.1.4	Gener och Alzheimers sjukdom.....	29
5.1.5	Fler genvarianter kopplas till sjukdomen multipel skleros.....	29
5.1.6	Flera riskgener för Sjögrens syndrom identifierade.....	29
5.1.7	Studier av zebrafisk leder till kunskap om ovanlig muskelsjukdom.....	30
5.1.8	Sömnbri st påverkar genuttryck.....	30
5.1.9	Arvs massan hos HeLa-cellerna kartlagd.....	30
5.1.10	Cancergenetik.....	31
5.1.11	Avläsning av den genetiska koden och genuttryck i enskilda celler.....	32
5.1.12	Mikro-RNA-liknande molekyler som cancerterapi.....	33
5.1.13	Sekvensering av embryon i samband med provrörsbefruktning.....	33
5.1.14	Analys av genuttryck för att bedöma sjukdoms aggressivitet.....	33
5.1.15	Gen bakom medfödd okänslighet för smärta.....	34
5.1.16	Svensk kartläggning gör det enklare att läsa och förstå det mänskliga genomet.....	34
5.2	Individanpassad medicin.....	34
5.2.1	Konferensen <i>Human Genomics and Personalized Medicine</i> , Stockholm 17-21 juni.....	35
5.2.2	Andra nyheter inom individanpassad medicin.....	36
5.3	Genterapi.....	37
5.3.1	Cancerimmunoterapi – årets vetenskapliga genombrott.....	37

5.3.2	Syntetiskt mRNA som behandling mot hjärtinfarkt.....	38
5.3.3	Genterapi mot allvarliga sjukdomar.....	38
5.3.4	Mitokondriebyte – olika åsikter i olika länder.....	39
5.4	Stamceller.....	40
5.4.1	Nya nervceller bildas – direkt i hjärnan.....	41
5.4.2	Produktion av inducerade pluripotenta stamceller i möss.....	41
5.4.3	Mer effektiv omprogrammering när bromsmolekyl avlägsnas.....	41
5.4.4	Återskapandet av nervceller efter hjärnskada och vid Alzheimers sjukdom.....	41
5.5	Regenerativ medicin.....	42
5.5.1	Gen lagar trasig vävnad.....	42
5.5.2	Mini-hjärna växer i petriskål.....	43
5.5.3	Tillverkning och transplantation av artificiell njure.....	43
5.5.4	Tillverkning av funktionell lever.....	43
5.5.5	Uppföljningsstudie fem år efter transplantation av konstgjord luftstrupe.....	43
5.5.6	Barn fick konstgjord luftstrupe.....	44
5.6	Biobankers.....	44
5.6.1	<i>LifeGene</i> kan återuppta insamling och registrering av prover.....	44
5.6.2	<i>EpiHealth</i> öppnar sin databank för forskning.....	45
5.6.3	<i>23andMe</i> stoppas av USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet.....	45
6	Växter.....	47
6.1	Växtskadegörare.....	47
6.1.1	Bakterien <i>Bacillus thuringensis</i> och Bt-grödor.....	47
6.1.2	Skillnader i kvalitet mellan obesprutad Bt-majs och besprutad konventionell majs.....	47
6.1.3	Icke-målorganismer.....	48
6.1.4	Faktorer som påverkar resistensutveckling i insektspopulationer.....	49
6.1.5	Indien presenterar en rapport om Bt-bomull.....	50
6.1.6	Kålmalens arvs massa kartlagd.....	51
6.1.7	Bladmögel från 150 år gammalt växtmaterial analyserat.....	51
6.1.8	Generna som kan rädda vetet från svartrost.....	52
6.1.9	Klockan och ljuset styr patogenresistens i ett flertal arter.....	52
6.2	Kommersiell odling, godkännanden och fältförsök.....	53
6.2.1	Kommersiell odling.....	53
6.2.2	Genetiskt modifierade äggplantor och sockerrör godkända.....	53
6.2.3	Fältförsök med det gyllene riset vandaliserat.....	53
6.3	Foder- och livsmedelssäkerhet.....	54

6.3.1	20 års forskning av oförutsedda förändringar till följd av genetisk modifiering	54
6.3.2	Metastudie kunde inte påvisa några risker	55
6.3.3	Kan mikro-RNA i ris reglera våra gener?	55
6.3.4	Större skillnader mellan olika sorter än mellan GMO och icke-GMO.....	57
6.4	Lagstiftning.....	58
6.4.1	Ny genomförandeförordning på plats.....	58
6.4.2	EU-tribunalen tvingar kommissionen att agera i ett ärende om odling av en genetiskt modifierad majs	59
6.4.3	Marknadsgodkännandet av Amflora ogiltigförklaras.....	59
6.4.4	Nya tekniker i förhållande till klassisk och genteknisk förädling	59
6.4.5	Reglering av växter som producerar medicinska eller industriella produkter	60
6.5	Kartlagda arvsmassor - växter.....	61
6.5.1	Granens arvs massa kartlagd	61
6.5.2	Genen som ger gröna kakaofrukter	61
6.5.3	Den heliga lotusblommans arvs massa kartlagd.....	62
6.5.4	Socketbetans arvs massa sekvensbestämd	62
6.5.5	Arvs massan hos mosobambun är bestämd	62
6.5.6	Arvs massan hos tomat och fem vilda släktingar	62
6.5.7	Oljepalmens transkriptom och oljeinnehåll.....	62
6.5.8	En ledtråd till hur växter gick från att vara korsbefruktade till självbefruktande	63
6.5.9	Andra växter vars arvs massor har blivit kartlagda	63
6.6	Övrig forskning och utveckling	63
6.6.1	Den första genetiskt modifierade växten fyller 30 år	63
6.6.2	Näringsrikare tomater med längre hållbarhet	63
6.6.3	Produktion av omega-3-fettsyror i oljedådrans frön.....	64
6.6.4	Studie av konsumenters syn på GM-grödor	64
6.6.5	Ris med effektivare kväveanvändning	64
6.6.6	Naturläkemedel innehåller inte alltid vad som utlovas på förpackningen.....	65
6.6.7	Tidskrift drar tillbaka hårt kritiserad artikel	65
6.6.8	Mer än 2000 gener hos vit lupin påverkas av låg fosfathalt i jorden.....	66
6.6.9	Hur växternas stamceller förblir stamceller	66
6.6.10	Forskare beskriver hur potatisen kan börja bilda knölar redan i april	67
7	Referenser.....	69

1 Mikroorganismer

1.1 Bakterier i den mänskliga kroppen

Människokroppen är hem för cirka 1,5 kilo bakterier och andra mikroorganismer. Några är skadliga men de flesta är livsnödvändiga, man kan säga att människan lever i symbios med mikroorganismer. På flera håll i världen pågår sedan några år tillbaka forskningsprojekt för att studera vilka organismer som utgör den mikrobiella floran.

Många mikroorganismer som lever på eller i människokroppen kan inte odlas i laboratorium. Därför har det tidigare varit svårt att studera och artbestämma dem. Utvecklingen av tekniker för storskaliga analyser av DNA har dock gjort det möjligt att avgöra vilka arter av mikroorganismer som finns i en viss miljö. Detta genom att sekvensbestämma och analysera allt DNA i till exempel mag-tarmkanalen, något som kallas metagenomik. Dessa analyser ger en bild av vilka arter det rör sig om och deras relativa förekomst. Den sammanlagda arvsmassan av alla mikroorganismer i en viss miljö kallas för ett mikrobiom.

Ett storskaligt samarbete, *Human Microbiome Project*, undersöker mikroorganismerna som lever i näsan, munnen, mag-tarmkanalen, urinvägarna och på huden. I den första fasen av projektet kartlades och kategoriserades arvsmassan från mikroorganismerna.

I den andra fasen, som pågår nu, analyseras även vilka delar av arvsmassan som översätts till protein och hur generna som är aktiva samspelar med värden, alltså människan. Den information som genereras inom projektet är fritt tillgänglig för forskare över hela världen. Projektet tillhandahåller även verktyg och handledning/program för att kunna analysera datan.¹

1.2 Mikrobiomets roll i sjukdomsförlopp

Mikrobiomet är dynamiskt och kan förändra sig snabbt inom en och samma person beroende på faktorer som diet och sjukdom. Ett mål med *Human Microbiome Project* är att jämföra mikrobiomet hos friska personer med mikrobiomet hos sjuka. En sådan studie genomförs just nu vid Broadinstitutet i samarbete med *Harvard School of Public Health*, båda i Boston, USA. Forskarna kartlägger och jämför mikrobiomet hos friska personer med personer som har någon inflammatorisk tarmsjukdom.

Studien bygger på upprepade provtagningar (varannan vecka i ett år) från sex friska individer, tolv patienter med Crohns sjukdom och tolv patienter med ulcerös kolit. De prover som tas inkluderar blod, avföring och biopsier. Proverna analyseras med hjälp av genomik (analys av arvsmassan), transkriptomik (analys av vilka gener som har översatts till mRNA), proteomik (analys av vilka proteiner som har syntetiserats) och metabolomik (analys av alla små molekyler i cellen).

Resultaten kommer att avslöja mer om hur bakteriernas genuttryck förändras under sjukdomsförloppet. Dessutom kommer samma typer av analyser på människan ge information om hur kroppen reagerar. Enligt en tidigare observation störs till exempel kroppens försvar mot bakterier vid en inflammatorisk tarmsjukdom. Den nya studien skulle kunna kartlägga en mekanism för detta.²

1.3 Forskare skapar referensgenom för mikrobiomet

För att kunna identifiera genetiska förändringar i mikrobiomet behövs ett referensgenom, en slags standard-arvsmassa som forskarna kan jämföra sina forskningsresultat med. En studie som publicerades i början av 2013 har skapat ett referensgenom genom att ordna DNA-sekvenser från mikroorganismer som publicerats i databaser. Totalt skapades referensgenom för 929 arter av mikroorganismer. Därefter sekvensbestämde forskarna avföringsprover från 207 personer och jämförde arvsmassorna i avföringen med referensgenomen. Totalt identifierade drygt 3,4 miljoner genetiska skillnader i 101 arter av mikroorganismer.

Forskarna analyserade sedan prover som togs vid olika tidpunkter under ett år. Fyrtiotre friska personer ingick i undersökningen. Resultaten tyder på att varje individ har en unik sammansättning av mikroorganismer som i sig är relativt stabil. Olika arter av mikroorganismer kan dock förekomma vid olika tidpunkter, beroende på till exempel sjukdom eller ändrad diet. Kunskap om den individuella sammansättningen av mikrobiomet skulle kunna ligga till grund för en individanpassad behandling eller diet.³

1.4 Olika bakterier och svampar på olika delar av huden

Huden fungerar som en barriär mot bakterier och andra mikroorganismer genom att skydda mot intrång. Själva ytskiktet och små veck i huden kan samtidigt vara värdar för olika mikroorganismer. I en studie av 14 olika ställen på huden har forskare analyserat vilka mikroorganismer som förekommer och var de förekommer. Med hjälp av DNA-sekvensering kunde de enskilda arterna identifieras.

Svampen *Malassezia* hittades på alla undersökta ställen. Undersökning av olika ställen på foten visade att det fanns upp till 80 olika arter av svampar på hälen, 40 arter under tånaglarna och 60 arter mellan tårna. Mikrobiomet på tånaglarna och i utrymmet mellan tårna varierade mest mellan olika individer. Studien visar att den mänskliga huden är ett komplext ekosystem som tillhandahåller olika miljöer för mikroorganismer. Den nya kunskapen kan komma till användning för att studera samverkan mellan sjukdomsframkallande och ofarliga mikroorganismer vid sjukdomsutveckling.⁴

1.5 Maten förändrar mikrobiomet

Det är sedan tidigare känt att olika dieter gynnar olika typer av mikroorganismer i mag-tarmkanalen. En ny studie har undersökt hur maten påverkar mikrobiomet genom att låta 10 personer äta antingen en vegetarisk eller en diet med animaliska produkter. Skillnaderna i dieten förändrade både förekomsten av vissa mikroorganismer och vilka gener som mikroorganismerna uttryckte. En vegetarisk diet ökade förekomsten av mikroorganismer som kan bryta ner olika typer av stärkelse medan en diet baserad på animaliska produkter ökade förekomsten av mikroorganismer som tål galla och kan bryta ner protein och mjölksocker. Skillnaderna stämde väl överens med skillnaderna i den mikrobiella tarmfloran hos växt- respektive köttätande djur.

Forskarna observerade också att förekomsten av bakterien *Bilophila wadsworthia* ökade drastiskt hos de personer som ätit animaliska produkter. Tidigare försök på möss har visat att *B. wadsworthia* kan bidra till ulcerös kolit, en inflammation i tjocktarmen. Än så länge har forskarna inga bevis för att en ökad förekomst av bakterien skulle kunna orsaka sjukdom i människor. Forskarna betonar dock att studien visar att dieten kan förändra mikrobiomet snabbt och att detta kan vara en anledning till att vissa sjukdomar som delvis associeras med livsstilen kan uppstå.⁵

1.6 Koppling mellan mikrobiomet och autism

Forskare i USA har undersökt om mikrobiomet påverkas av neurologiska sjukdomar. För sina studier använde de sig av genetiskt modifierade möss med autismliknande symptom. Det första fyndet var att mikrobiomet skiljer sig från det hos friska möss. När forskarna sedan gav mössen en diet som var berikad med *Bacteroides fragilis* minskade deras autism-liknande symptom avsevärt. *B. fragilis* är en bakterie som lever i symbios med människan. I ett separat experiment fick friska möss en diet som berikades med de ämnen som *B. fragilis* vanligtvis bryter ner och som finns i större mängder hos de autistiska mössen. Mössen visade då på vissa beteendestörningar. Forskarna anser att resultaten visar på en koppling mellan mag-tarmkanalen, mikrobiomet och hjärnan i möss med autismliknande symptom.

Ett konsortium, *The Autism Microbiome Consortium*, vill nu fördjupa kunskapen om kopplingen mellan mikrobiomet och autism. Personer med autistiska sjukdomar kan på frivillig basis bidra till projektet genom en sekvensbestämning av sitt mikrobiom.⁶

1.7 Lär känna dina mikroorganismer – företag erbjuder analys

Företaget *My Microbes* erbjuder analys av den individuella mikrobiella tarmfloran och dess funktion. Genom att skicka in prover och betala cirka 7000 kronor, som delvis täcker kostnaden för analyserna, kan man få information om sitt eget mikrobiom. Deltagarna får resultaten från sin personliga analys samt insyn i hur dessa används. Det insamlade materialet kommer att användas i forskningssyfte. Ett annat företag, *uBiome*, erbjuder analys av den mikrobiella floran i munnen, näsan, och tarmarna och på huden och genitalierna. Kostnaden varierar mellan i storleksordningen 500 till 2500 kronor beroende vad man vill analysera.⁷

1.8 Mikrobiomet i global skala

Marken vimlar av mikroorganismer som utför olika processer som till exempel nedbrytning av organiskt material. För att bättre kunna förstå dessa processer och för att få insyn i hur mikroorganismerna påverkas av olika miljöfaktorer har initiativet *The Earth Microbiome Project* startats. Målet med det tvärvetenskapliga projektet är att analysera och kategorisera olika populationer av mikroorganismer i olika ekosystem. Med hjälp av storskaliga analyser som bland annat genomik (analys av arvsmassan) och transkriptomik (analys av vilka gener som översätts till RNA) ska totalt 200 000 prover från hela världen analyseras och en global atlas över olika ekosystem sammanställas.⁸

Vissa gener uttrycks bara under speciella omständigheter. Ett exempel är *Oceanospirillales*-bakteriernas förändrade aktivitet efter olyckan med oljeplattformen *Deepwater Horizon* år 2010. Dessa havslevande bakterier började efter olyckan att uttrycka gener vars produkter kunde bryta ner och därmed avlägsna en del av oljan.⁹

Mikroorganismer som finns i marken kan vara gynnsamma för växter. Ett exempel är mykorrhiza, ett komplex mellan svamptrådar och växters rötter som hjälper växterna att etablera sig i marken. Svamparna koloniserar växternas rotsystem och bildar nätverk som förbättrar växternas upptag av vatten och mineraler. Förhållandet mellan svampar och växter är symbiotiskt. Svamparna förbättrar växternas förutsättningar att etablera sig och svamparna är beroende av växternas fotosyntetiska förmåga som förser dem med kolhydrater.¹⁰

En studie som publicerades under 2013 visar att backtrav (*Arabidopsis thaliana*) som odlas i jord där backtrav har odlats tidigare växer bättre under till exempel torka. Undersökningar av jorden kring växternas rötter visade att det fanns 41 olika arter av bakterier. Analysen avslöjade också att växterna uttryckte mindre av de gener som är kopplade till torkstress än växter som odlades i jord där det inte odlats backtrav tidigare. Forskarna tror att en viss sammansättning av bakterier i marken skulle kunna spela en viktig roll speciellt i de länder där tillgången till vatten är begränsad.¹¹

1.9 Enzymer i pandans avföring kan göra biobränsle

Jättepandans diet består till stor del av bambu. För att kunna ta till sig de flesta av näringsämnena i bambun måste både cellulosa och lignin brytas ner i pandans matsmältningssystem. Eftersom jättepandan har relativt korta tarmar måste enzymerna som bryter ner dessa ämnen vara väldigt effektiva. Dessa effektiva enzymer skulle kunna spela en viktig roll vid bearbetningen av växtmaterial till biobränsle. Av den anledningen har forskarna studerat pandans mikrobiella flora och dess enzymatiska aktivitet.

Forskarna sekvensbestämde avföringsprover från två jättepandor. De kunde identifiera mer än 40 arter av mikroorganismer, 17 av dessa kan bryta ner cellulosa och sex kan bryta ner lignin. I tester i laboratoriet kunde dessa mikroorganismer bryta ner biomaterial till energirika sockerarter som kan omvandlas till biobränsle. Forskarna menar att dessa enzymer skulle kunna användas för att bearbeta de delar av en växt som inte används för matkonsumtion, till exempel majsplantans stjälk. Studien är, enligt forskarna, även av vikt för att bevara pandan. Pandan är en hotad art och många av pandans sjukdomar angriper just mag-tarmkanalen.¹²

1.10 Genmodifierad *E. coli* känner igen och bryter ner sjukdomsframkallande bakterier

Ett stort problem inom sjukvården är uppkomsten av så kallade biofilmer. Biofilmer består av bakterier som fäster till en yta och till varandra med hjälp av bland annat proteiner och DNA som bakterierna själva utsöndrar. De kan växa på till exempel instrument, på proteser och i patienters organ och det är svårt att behandla infektioner som beror på att bakterier organiserar sig på detta sätt.

Pseudomonas aeruginosa är en bakterie som ofta bildar biofilmer, vilket kan leda till allvarliga blodförgiftningar. I tidigare studier modifierades en ofarlig typ av *Escherichia coli* så att de utsöndrade antibakteriella molekyler (peptider) när de kom i kontakt med *P. aeruginosa*. Eftersom bakterier som lever i form av en biofilm bland annat använder sig av DNA för att binda till varandra introducerade forskarna i nästa steg ett enzym som kan bryta ner de kemiska bindningarna mellan DNA-byggstenarna.

Forskare i Singapore har nu ytterligare modifierat *E. coli* så att den också aktivt kan känna igen och uppsöka *P. aeruginosa*. För att åstadkomma detta introducerade forskarna genetiska förändringar i *E. coli*s näringssensorer. Istället för att känna igen näring kunde *E. coli* nu känna igen en signalmolekyl som *P. aeruginosa* utsöndrar när den bildar en biofilm. Laborrietester tyder på att dessa trippel-modifierade *E. coli* kan känna igen och bryta ner biofilmerna på ett effektivt sätt. Samma strategi av genetisk modifiering skulle kunna utnyttjas för att oskadliggöra andra dödliga bakterier.¹³

1.11 Genetisk kod med hierarki

Den genetiska koden består av 64 tripletter av nukleotider (A, T, G och C). En trippelt motsvarar en aminosyra. Det finns dock bara 20 aminosyror. Det betyder att olika tripletter kan koda för samma aminosyra, till exempel kodar CTA, CTC, CTG, CTT, TTA och TTG alla för samma aminosyra, leucin. Om en punktmutation förändrar CTA till CTC märks detta alltså inte i själva proteinet. Forskare har nu undersökt närmare vad som händer vid dessa mutationer i bakterier och kunde visa att mängden protein som produceras påverkas av om det till exempel är CTA eller CTC som kodar för leucin i proteinet. Enligt forskarna kan detta vara en strategi för organismen att reglera mängden protein som produceras.¹⁴

2 CRISPR – tekniken som tagit forskarsamhället med storm

Några dagar in på det nya året publicerades en vetenskaplig artikel som beskriver en ny teknik för riktade förändringar i arvsmassan. Tekniken kallas CRISPR/Cas9 och har på kort tid fått ett sällan skådat genomslag i forskarvärlden. CRISPR står för *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* och beskriver RNA-molekylens uppbyggnad. Cas9 är en typ av nukleas. Nukleaser är enzymer som kan klippa upp de bindningar som håller samman byggstenarna i DNA-molekylen.

Tekniken bygger på samma princip som många bakterier använder sig av för att skydda sig mot till exempel virusangrepp. De använder sig av målsökande RNA-sekvenser som binder till virusets arvsmassa. Med hjälp av Cas9-nukleaset klipps därefter viruset arvsmassa itu intill den plats där RNA-sekvensen bundit. Bakterien har därmed oskadliggjort viruset.

Bakteriernas system för att oskadliggöra främmande DNA/RNA används nu i något modifierad form för att på olika sätt förändra arvsmassan i en rad olika organismer. RNA-sekvensen, som kallas guide-RNA, kan designas så att den binder till en förutbestämd plats i arvsmassan i en bestämd organism. Därefter tar nukleaset över och klyver DNA:t mitt itu. Tekniken kan till exempel användas för att avlägsna, lägga till eller byta ut genetiskt material eller för att inaktivera gener.

Tekniken är mycket precis och kan förändra flera platser i arvsmassan samtidigt. Den är dessutom användarvänligare och betydligt billigare än andra tekniker för riktade förändringar av arvsmassan, som exempelvis TALEN-tekniken och zinkfingernukleas-tekniken.

Under året har tekniken använts på så skilda organismer som möss,¹⁵ råttor,¹⁶ zebrafiskar,¹⁷ bakterier,¹⁸ bananflugor,¹⁹ jästsvampar,²⁰ nematoder,²¹ och växter.²² CRISPR-tekniken har även använts på humana celler²³ och på stamceller.²⁴

2.1 Inga patent men nytt företag och stor internationell uppmärksamhet

Forskargruppen som utvecklade tekniken CRISPR/Cas9 har inte tagit något patent. Via nätet ger de istället råd och delar med sig av verktyg för att analysera och välja de rätta RNA-sekvenserna.²⁵ Före årets slut hade ett företag, *Editas Medicine*, startat. Bakom företaget står den 32-åriga Feng Zhang, vars forskargrupp var först ut med sin artikel i tidskriften *Science* i januari. *Editas Medicines* mål är att förfinas tekniken så att den kan användas för genterapi på människor. För det krävs en mycket hög specificitet och

hög säkerhet. Många artiklar handlar därför om finjusteringar av tekniken. I första hand utvecklas CRISPR-baserad genterapi för behandling av monogena sjukdomar, det vill säga genetiska sjukdomar som orsakas av mutationer i en enda gen.²⁶ CRISPR/Cas9-tekniken blev av de vetenskapliga tidskrifterna *Science* och *Nature* utnämnd till en av de viktigaste vetenskapliga upptäckterna under 2013 och Feng Zhang listades av tidskriften *Nature* som en av *Ten people who mattered this year*. Nya användningsområden för tekniken utvecklas på löpande band. Sedan den första publikationen i januari 2013 har mer än 50 vetenskapliga artiklar publicerats i välrenommerade tidskrifter.

2.2 En molekylär skalpell

Det finns förhoppningar om att det kommer att vara möjligt att använda CRISPR/Cas9-tekniken i medicinskt syfte, både för att behandla och för att förebygga sjukdom. Tekniken har jämförts med en molekylär skalpell där man med hög precision kan ta bort och ersätta en defekt gen som orsakar sjukdom.²⁷ Nedan följer några exempel.

2.3 HIV-viruset inaktiveras i cellkulturer

När HIV infekterar en cell integreras en del av viruset som förkortas LTR i cellens arvsmasa. LTR innehåller all information som behövs för att nya virus ska kunna tillverkas. Anti-viral terapi mot HIV håller tillverkningen av nytt virus under kontroll men en del HIV-LTR ligger latent i inaktiva T-celler. T-celler är en viktig del av immunförsvaret.

För att komma åt detta virus-DNA använde sig forskarna av CRISPR/Cas9-systemet för att specifikt klippa itu virusets integrerade DNA och därmed inaktivera det. Det visade sig även vara möjligt att helt avlägsna virusgenerna från T-cellerna. Försöken utfördes i cellkulturer.

Det finns dock många hinder på vägen mot att använda tekniken för behandling av HIV. Det handlar bland annat om att utveckla en metod för att föra över CRISPR/Cas9 till celler i kroppen. Forskarna menar dock att tekniken har större potential än liknande tekniker som till exempel TALEN-tekniken. Detta eftersom CRISPR/Cas9-komplexet är relativt litet.²⁸

2.4 Korrigering av genen för cystisk fibros

I muterad form orsakar genen *CFTR* cystisk fibros. I en studie använde sig forskare av tarmliknande miniorgan, så kallade organoider, som hade odlats fram med hjälp av stamceller från patienter med cystisk fibros. Enstaka celler isolerades från organoiderna och den korrekta varianten av *CFTR*-genen och CRISPR/Cas9 som känner igen den muterade genen tillsattes. De korrigerade cellerna fick därefter bilda nya organoider. Analys av cellerna i organoiderna visade att den muterade formen av genen hade avlägsnats och den korrekta *CFTR*-genen satts in på dess plats. Forskarna menar att studien visar att själva principen fungerar. De påpekar dock också att det finns begränsningar, som till exempel att cystisk fibros är en sjukdom som drabbar många organ i kroppen.²⁹

2.5 Många förändringar samtidigt

CRISPR/Cas9-tekniken kan även användas för att förändra många gener samtidigt och skulle därmed kunna förenkla processen att ta fram modifierade djur som används som modeller för sjukdomar som beror på genetiska förändringar i flera gener. Upphovsmannen till CRISPR/Cas9-systemet, Feng Zhang, är till exempel intresserad av att studera och så småningom utveckla en CRISPR/Cas9-baserad behandling för neurologiska eller psykiatriska sjukdomar som Huntingtons sjukdom och schizofreni.

2.6 Modifiering av zebrafiskens arvsmassa

Tre studier som publicerades runt årsskiftet visade att det är möjligt att ta bort eller sätta in gener i zebrafiskens arvsmassa med hög effektivitet och specificitet. Detta är av betydelse för att kunna ta fram modellorganismer för att studera olika sjukdomar eller förstå grundläggande biologi. Förutom fördelen med att kunna introducera flera förändringar samtidigt visar studierna också att det är möjligt att integrera stora DNA-fragment i arvsmassan.³⁰

2.7 Modifiering av växter med CRISPR/Cas9

I augusti 2013 publicerades de första artiklarna där forskare använt CRISPR/Cas9-tekniken på växter. Vid årsskiftet 2013-2014 hade åtminstone elva artiklar där CRISPR/Cas9-tekniken använts på växter publicerats. Ännu så länge har det varit frågan om att testa tekniken och den har hittills visat sig fungera väl på bland annat ris, vete, backtrav, tobak och durra.

2.8 CRISPR/Cas9 och GMO-lagstiftningen

Inom EU finns en gemensam lagstiftning som reglerar användningen av genetiskt modifierade organismer (GMO) bland annat direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och direktiv 2009/41/EG om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer. Lagstiftningen är processbaserad, det vill säga det är tekniken som regleras, och de delar av direktiven som beskriver vad en GMO är har mer än 20 år på nacken. Under den perioden har utvecklingen inom det gentekniska området gått rasande fort. Det har lett till att det i nuläget är oklart om vissa tekniker leder till en GMO som ska regleras eller inte. Inom EU diskuteras sedan 2007 åtta olika tekniker. Frågan är om de ska omfattas av regelverket eller inte. Under den tid som förflutit sedan diskussionerna startade har ytterligare nya tekniker utvecklats. Den senaste i raden är CRISPR/Cas9-tekniken. Den liknar andra tekniker som till exempel TALEN-tekniken och Zinkfingernukleas-tekniken, men medan man i dessa två tekniker använder sig av designade proteiner för att hitta till rätt plats i arvsmassan är det målsökande RNA-sekvenser som utför den uppgiften när CRISPR/Cas9-tekniken används. Om det har någon betydelse för om tekniken faller under GMO-lagstiftningen eller inte är oklart.

3 Evolution och domesticering

3.1 Genetisk variation bakom evolution

År 2012 presenterades resultaten från det så kallade *1000 Genomes Project*, ett internationellt projekt inom vilket arvsmassan hos 1 000 människor kartlagts. Syftet med projektet var att enklare kunna avgöra vilka genetiska förändringar som bidrar till sjukdom.

I år publicerades en studie där forskare använt information från genomprojektet för att identifiera genvarianter som möjligt kan ha bidragit till människans anpassning till olika levnadsförhållande under evolutionens gång. En av de identifierade skillnaderna påverkar hur immunsystemet svarar vid en bakterieinfektion. Ett bra immunförsvar är en fördel och därmed bidrar den genetiska skillnaden till positiv selektion. Positiv selektion innebär att individer med vissa genetiska förändringar klarar sig bättre när det till exempel sker förändringar i miljön eller en ny bakterie- eller virusinfektion dyker upp. Dessa individer kan överleva under de nya förhållanden och har en större chans att få barn som ärver samma genetiska egenskaper. Därmed har individer med den genetiska förändringen selekterats, en positiv selektion har skett. I framtida studier kommer listan med de identifierade genetiska förändringar som kan innebära positiv selektion att studeras närmare.³¹

I en annan studie baserad på information från *1000 Genomes Project* användes genetiskt modifierade möss för att studera en genvariant som troligen har hjälpt människor att anpassa sig till fuktigt klimat. Det handlar om en variant av genen *EDAR*, som man tror uppkom i Kina för ungefär 30 000 år sedan. Modifierade möss som bar på denna genvariant hade många svettkörtlar, precis som den befolkning som numera bor i en viss del av Kina. Den genetiska förändringen gjorde det troligen enklare att anpassa sig till det fuktiga och varma klimatet som råder där. Forskarna tror att den här typen av studier kan avslöja mycket om den mänskliga evolutionen.³²

3.2 50 000 generationer av *E. coli* används för att bättre förstå evolutionen

År 1988 bestämde sig forskaren Richard Lenski för att spara *Escherichia coli* bakterier i sin frys för att bättre förstå bakteriens evolution. Tolv flaskor med bakteriekulturer har sedan starten skötts dag ut och dag in, år efter år, oavsett om det har varit vardag eller helg. Varje dag förs 1 procent av bakterierna över till en ny flaska med ny näring. Var 75:e dag (ungefär var 500:e *E. coli*-generation) fryser Lenski och hans forskargrupp in ett prov. Den första februari 2013 firade projektet 25 år. Fram tills dess hade professor Lenski sparat upp till 50 000 generationer av sina tolv *E. coli*-populationer i frysar på *Michigan*

State University i USA. När Richard Lenski började spara sina bakterier hade han ingen aning om de metoder och möjligheter som finns idag när det gäller att sekvensbestämma och analysera arvsmassor. Dagens sekvenseringsmetoder har gjort det möjligt för Lenskis forskargrupp att tillsammans med andra forskare analysera och jämföra arvsmassor från olika generationer. På detta sätt har de bidragit till en ökad kunskap om hur evolutionen sker och hur olika typer av mutationer kan påverka hastigheten hos förändringarna. De beskriver sitt arbete som att de har fossila lämningar i frysen, redo att väckas upp för att bli analyserade.³³

3.3 Bakterie som lever i en bakterie som lever i en lus

Ullusen (*Planococcus citri*) lever av växtsafter, en diet som leder till brist på essentiella aminosyror (proteinbyggstenar som lusen inte kan tillverka själv). Det som gör att ullusen trots allt lever och frodas är att den lever i symbios med två bakteriearter, *Tremblaya priceps* och *Moranella endobia*. Den ena bakteriearten, *Moranella*, lever i *Tremblaya* som i sin tur lever i ullusen. Tillsammans bidrar de två bakteriearterna till att de aminosyror som lusen behöver för sin överlevnad produceras.

Tremblaya har en väldigt liten arvsmassa som saknar många livsviktiga gener, ändå överlever den på något vis. En av forskarnas ursprungliga hypoteser var att *Tremblayas* minimala arvsmassa berodde på att den fört över en del av sina gener till ullusen. Det visade sig att den teorin inte stämmer. Däremot identifierade forskarna gener från minst tre andra bakteriearter i ullusens arvsmassa som bidrar till *Tremblayas* överlevnad.

Enligt forskarna kommer dessa gener troligtvis från bakterier som infekterat lusen långt tillbaka i tiden. Så även om dagens symbios bara innefattar tre arter är det genetiskt material från inte mindre än sex arter som får symbiosen att fungera.

Tremblaya-bakterier som lever i en annan art av ullus (*Phenacoccus avenae*) klarar sig utan det symbiotiska förhållandet. När dessa bakteriers arvsmassa studerades visade det sig att de har 50 fler gener än dem som lever i symbios. Bland annat identifierades gener som gör att den kan producera essentiella aminosyror utan hjälp av *Moranellas* genprodukter.³⁴

3.4 Sekvensbestämning av jättevirus

Forskare har kartlagt arvsmassan av ett tidigare okänt virus, kallat pandoravirus. Viruset liknar både till utseende och storlek mer en bakterie än ett virus och innehåller relativt mycket DNA. Analys av pandoravirusets arvsmassa visade att endast sju procent av de kartlagda generna matchade tidigare kända gener. Forskarna diskuterar om dessa fynd kan betyda att det finns ett fjärde domän. Idag räknar man med tre domäner, en gruppering av allt cellbaserat liv på jorden. De tre domänerna är arkéer, eubakterier (äkta bakterier) och eukaryoter (växter och djur, inklusive människa).³⁵

3.5 Kartläggning av kvastfenings gener

Ett stort internationellt konsortium med närmare 90 forskare från hela världen har kartlagt och analyserat kvastfenings arvs massa. Forskarna analyserade även genuttrycket i olika organ hos lungfisken, en art som förutom kvastfeningen har varit en kandidat till att vara anfadern till moderna landlevande djur. Analyserna visade att lungfisken är närmare släkt med landlevande djur än kvastfeningen. Denna typ av jämförelser gör det även möjligt att studera de förändringar i arvs massan som gjort att djur anpassat sig till ett liv på land.³⁶

3.6 Gamla hästben ger information om hästens evolution

I Kanada har ett mer än 560 000 år gammalt hästben hittats. Arvs massan i benet har sekvenserats och visar att *Equus*-linjen, dit dagens hästar, zebror och åsnor hör, uppkom för 4 till 4,5 miljoner år sedan. Kartläggningen stödjer också teorin att Przewalski-hästarna, en hotad djurart från den mongolska stäppen, representerar den sista nu levande vilda hästarten.³⁷

3.7 Fladdermöss är släkt med hästar

Fladdermöss är den enda gruppen av däggdjur som kan flyga, och de kan använda ekolokalisering för att orientera sig. Fladdermöss som går i dvala över vintern, som till exempel Brandts fladdermus, har ett speciellt sätt att föröka sig. De parar sig i slutet av sommaren och honan bevarar spermier i sin kropp under hela vintern. När våren kommer sker ägglossningen och själva befruktningen, mer än ett halvår efter det att honan parade sig.³⁸

Under året har det publicerats flera forskningsartiklar om fladdermöss. En forskargrupp har kartlagt arvs massan och genuttrycket hos Brandts fladdermus (*Myotis brandtii*), en annan grupp har kartlagt arvs massorna hos en art vardera inom familjerna läderlappar (*Myotis davidii*) och flyghundar (*Pteropus alecto*). En tredje grupp har upptäckt fem nya fladdermusarter i Senegal. Dessa nya arter tillhör familjen läderlappar.³⁹

När forskarna jämförde arvs massorna hos fladdermus med dem från häst, hund, katt, ko, rhesusapa, människa, rått och mus fann de att fladdermössens och hästarnas arvs massor var mest lika. Små djur, som råttor och möss, lever i några få år och får många ungar i varje kull. Stora djur, som hästar och kor, lever i många år och får få ungar. Fladdermöss är små, men lever länge (vissa arter upp emot 40 år) och får få ungar precis som ett stort djur.

Med hjälp av DNA-sekvenserna över fladdermusarvs massorna har forskarna kunnat få en bättre förståelse för hur fladdermöss fungerar. Precis som hos fåglar, men till skillnad från andra däggdjur är arvs massorna hos fladdermöss små. Trots de små arvs massorna har fladdermössen ungefär lika många proteinkodande gener som de flesta andra däggdjur. När sekvenserna har jämförts mellan de olika fladdermusarterna och andra djur har forskarna funnit områden i arvs massan som kan förklara hur fladdermössen har utvecklat sin flygförmåga, hur de navigerar med ekolokalisering, hur anpassningen att gå i dvala fungerar och hur den fördröjda befruktningen går till.⁴⁰

3.8 Kartläggning av skillnaden mellan hund och varg

Forskare från Uppsala Universitet och Broadinstitutet i Boston, USA har visat att hundens arvs massa och arvs massan hos varg skiljer sig åt på några viktiga punkter. Det finns två teorier om hur vargen utvecklades till hund. Den ena är att människor sökte upp varglyor för att fånga in och tämja vargvalpar, den andra är att vargarna självmant närmade sig människan för att söka föda på soptipporna som hade blivit vanligare när människan blivit bofast.

I studien jämfördes arvs massorna hos ett stort antal hundar och vargar. Resultaten visade att hunden genomgått flera utvecklingssteg för att anpassa sin matsmältningsapparat till en mer stärkelserik föda. Hundens arvs massa innehåller till exempel många fler kopior av en gen som kodar för amylas, ett enzym som utför det första steget vid nedbrytning av stärkelse. En liknande, men mindre omfattande anpassning till ett ökat stärkelseintag har även observerats hos människor. Detta återspeglar sammanlänkningen av människans och hundens utvecklingshistorier. Forskarna påpekar att studier av effekterna av de genetiska förändringarna under hundens domesticering även leder till en inblick i människans anpassning till miljön.

Förutom en anpassning av hundarnas matsmältningsapparat upptäckte forskarna många skillnader i gener som styr hjärnans utveckling. Flera av dessa förändringar kan troligen förklara varför hundar har ett annorlunda beteende än vargar.⁴¹

3.9 Grottfynd ger ny kunskap om människans evolution

Ett internationellt team av forskare, bland annat svensken Svante Pääbo, har analyserat arvs massan från ett människoben som hittades i Tianyuan-grottan i närheten av Peking. Resultaten pekar på att människor som bodde i grottan för ungefär 40 000 år sedan troligen var släkt med dagens asiater och den amerikanska urbefolkningen. Fyndet visar även att dessa människor hade samma andel arvs massa från neandertalare och denisova-människor som dagens människor.⁴²

I en annan studie analyserades arvs massan av neandertalare. Detta gjordes med hjälp av en lilltå som hittats i Denisova-grottan i Sibirien. På grund av de optimala förhållandena i grottan var benets DNA mycket välbevarat och forskarna kunde pussla ihop en komplett arvs massa. Eftersom lilltån hade hittats i samma grotta som människoben från denisova-människan var forskarna något förvånade över att ha hittat kvarlevor från en neandertalare. Ytterligare analyser av arvs massan visade att neandertalarens föräldrar troligen hade varit nära släktingar. Jämförelse med arvs massor från denisova-människor och den moderna människan visade dessutom att olika människogrupper även hade fått barn med varandra. Enligt forskarna kan kartläggningen av både neandertalarnas och denisova-människans DNA vara viktiga ledtrådar för att förstå vilka genetiska komponenter som är unika för den moderna människan.⁴³

3.10 24 000-årigt ben avslöjar den amerikanska ursprungsbefolkningens härkomst

I en internationell forskningsstudie analyserades mitokondrie-DNA från 24 000 år gamla benrester från ett barn i Mal'ta i Sibirien. Arvsmassan är mycket lik dagens amerikanska ursprungsbefolkning, men uppvisar även stark genetisk likhet med dagens populationer i västra Asien och Europa. Många forskare har ansett att Amerikas ursprungsbefolkning härstammar från den tid då de första människorna gick över Berings sund för 14 000 år sedan. Men de nya resultaten visar att den amerikanska ursprungsbefolkningen har betydligt äldre rötter och ett komplext ursprung med bidrag från minst två olika förhistoriska grupper: en grupp människor som inte finns idag och är bäst representerade av Mal'ta-individen och från befolkningen i Asien.

Resultaten stärks av att 17 000 år gamla benrester från andra individer i ungefär samma område i Sibirien uppvisar mycket stora likheter med de från 24 000 år sedan. Det tyder på att samma grupp människor har befolkat området under en lång period.⁴⁴

3.11 Den äldsta nu levande gömfröiga arten har sekvenserats

Amborella trichopoda är förmodligen den äldsta nu levande gömfröiga växtarten. Det är en tropisk buske med ursprung på Nya Kaledonien. Under året har *The Amborella Genome Sequencing Project* publicerat DNA-sekvensen av *A. trichopodas* arvsmassan. Själva referensarvsmassan kommer från *A. trichopoda*-buskar som odlas i botaniska trädgårdar i USA. Dessutom samlade forskarna in material från tolv olika individer i regnskogarna på Nya Kaledonien. Kartläggningen visade en tydlig och oväntat stor genetisk variation. De tolv individerna kunde delas in i fyra geografiska områden baserat på arvsmassorna.

Mitokondriearvsmassan hos *A. trichopoda* är bland de största som hittills har sekvensbestämts och består av 3,9 miljoner baspar uppdelade på fem cirkulära kromosomer. När arvsmassan hos mitokondrierna studerades i detalj fann man spår av andra arters DNA. Forskarna tror att detta främmande DNA kommer från epifyter (växter som lever på andra växter utan att ta näring från dem) som växer eller har växt på *A. trichopoda*-buskarna.⁴⁵

4 Djur

4.1 Genetiskt modifierade djur

Flera allvarliga sjukdomar som exempelvis malaria och denguefeber sprids via insekter. Malaria orsakas av encelliga parasiter som tillhör släktet *Plasmodium* och sprids via *Anopheles*-myggor. När en honmygga biter en infekterad människa får den med sig både blod och parasiter. Parasiterna genomgår sedan en komplicerad utveckling i myggan och tar sig slutligen till myggans spottkörtlar och infekterar nästa person den biter. Denguefeber är en influensaliknande febersjukdom som orsakas av ett virus som sprids av *Aedes*-myggor. På flera håll i världen pågår forskning vars mål är att med hjälp av genteknik minska sjukdomsspridningen.⁴⁶

4.1.1 Fältförsök med modifierade *Aedes*-myggor

För att bekämpa spridningen av denguefeber har det brittiska företaget *Oxitec Ltd* tagit fram en stam av hanmyggor som modifierats så att deras avkommor dör på larv- eller puppastadiet. Denna typ av genetiskt modifierade myggor har tidigare släppts ut på ön Grand Cayman⁴⁷ och i Malaysia⁴⁸ med lyckade resultat. År 2012 släpptes över 10 miljoner modifierade myggor ut i Brasilien.⁴⁹ Under 2013 startade det hittills största försöket som är planerat att pågå under tre år. Med början i juni släpps i storleksordningen en halv miljon myggor ut varje vecka. Försöket genomförs i och i närheten av staden Jacobina i Brasilien som 2011 hade ett stort utbrott av denguefeber.⁵⁰ Myggorna produceras av det brasilianska företaget *Moscamed* med *Oxitecs* teknik. Projekt i Jacobina räknas som ett fältförsök, men *Oxitec* har under året lämnat in en ansökan till om marknadsgodkännande av myggorna.

4.1.2 Modifierade myggor utan förkärlek för människoblod

Vissa myggarter är generalister och suger blod från många olika djurarter. Andra arter, som till exempel *Aedes aegypti*, har utvecklat en stark preferens för människoblod. *Aedes aegypti* sprider bland annat gula febern och dengue-feber. Samma förkärlek för människoblod kan man se hos malariamyggan.

För att undersöka vad det är hos människan som attraherar myggorna har forskare slagit ut en gen kopplad till myggors luktsinne. De muterade myggorna reagerade annorlunda på bland annat människolukt och insektsmedel. De visade inte samma starka preferens för människa och landade lika gärna på en arm som var preparerad med insektsmedel som en som var utan. Däremot reagerade myggorna när de väl landat på armen med insektsmedel. Då flög de snabbt därifrån. Detta beror enligt forskarna troligtvis på att insektsmedlet verkar på två olika sätt, dels genom doft men också genom smak.

Forskarna menar att en ökad kunskap om varför vissa myggarter är specialiserade på människan och mer detaljerade kunskaper om hur insektsmedel fungerar kan ge uppslag till nya och bättre insektsmedel. Den metod forskarna använde för att slå ut mygg-genen kallas zinkfingernukleas-tekniken (ZFN). ZFN-tekniken är en av de tekniker som man inom EU diskuterar om de leder till en genetiskt modifierad organism som ska regleras eller inte.⁵¹

4.1.3 Inaktivering av insektsgener med ny teknik

Myggan *Aedes aegyptis* arvs massa har tidigare sekvensbestämts,⁵² men det är många av myggans gener som man ännu inte vet vad de har för funktion. Det mest effektiva sättet att studera en gens funktion är att inaktivera genen av intresse och därefter studera vad som händer.

Nu har forskare från USA använt sig av den relativt nya tekniken TALEN med lyckat resultat. TALEN-tekniken fungerar som en målsökande robot som skapar mutationer på en förutbestämd plats i arvs massan. Genom en riktad mutation kan man till exempel inaktivera en utvald gen.

För att undersöka om tekniken fungerade på myggorna designade forskarna TALEN-molekyler som skapade en mutation i en pigmentgen som uttrycks i myggans ögon. Resultatet var att myggorna fick vita istället för svarta ögon. I artikeln diskuterar forskarna också möjligheten att inaktivera andra gener, exempelvis gener som viruset som orsakar denguefeber behöver för att föröka sig.⁵³

TALEN-tekniken har även använts för att inaktivera gener i malariamyggan *Anopheles gambiae*⁵⁴ och silkesmasken *Bombyx mori*.⁵⁵ Liksom när det gäller ZFN-tekniken som diskuteras i avsnittet ovan är det inom EU oklart om TALEN-tekniken leder till en genetiskt modifierad organism som ska regleras eller inte.

4.1.4 Fältförsök med modifierade olivflugor i Spanien

Olivflugan (*Bactrocera oleae*) är den allvarligaste skadegöraren på olivträd och orsakar betydande finansiella förluster för de europeiska olivodlarna. I konventionella odlingar används kemiska bekämpningsmedel för att kontrollera skadegöraren, men i bland annat Grekland har olivflugan utvecklat resistens mot de preparat man försöker bekämpa den med. Nu har det brittiska företaget *Oxitec Ltd* ansökt om att få genomföra fältförsök med genetiskt modifierade olivflugor i Spanien. Försöksområdet kommer, om ansökan godkänns, att täckas med insektsnät.

Det är endast hanflugor som modifierats. När dessa hanar parar sig med icke-modifierade honflugor kommer avkommorna att dö innan de når vuxen ålder. I och med att avkommorna inte överlever till dess de själva kan föröka sig så minskar populationen av olivflugor lokalt. Företaget arbetar även med andra skadegörare som till exempel kålmal (*Plutella xylostella*), tomatmal (*Tuta absoluta*) och den rosa bomullsmalen (*Pectinophora gossypiella*).⁵⁶

4.1.5 Självlysande silke från genmodifierade larver

Genom att modifiera silkesmaskar har japanska forskare tagit fram silke som fluorescerar i grönt, rött respektive orange. De proteiner som gör detta möjligt är en grupp självlysande proteiner som används flitigt inom forskningen. Där kan de användas för att följa biologiska förlopp, som till exempel hur cancerceller sprider sig. Upptäckten och vidareutvecklingen av de självlysande proteinerna belönades med Nobelpriset i kemi 2008.⁵⁷

Silket från de modifierade larverna har bland annat använts av den japanske designern Yumi Katsura för att skapa en självlysande bröllopsklänning.⁵⁸ Samma typer av proteiner används för att producera de självlysande akvariefiskarna *GloFish*.⁵⁹

4.2 Kartlagda arvsmassor - djur

4.2.1 Sekvensbestämning av tigrar och andra kattdjur

Ett internationellt forskarlag har kartlagt den sibiriska tigers (*Panthera tigris altaica*) arvsmassa. Resultaten visar att tigers arvsmassa, som består av drygt 20 000 proteinkodande gener, innehåller många gener för bland annat luktsinne, muskelstyrka och omsättning av en köttrik diet. Tigers och huskattens arvsmassa är till 95 procent lika varandra.

Forskarna jämförde sedan tigers arvsmassa med genetisk information från lejon och snöleopard. Det visade sig till exempel att en specifik genetisk förändring ger snöleoparden förmågan att vistas på höga höjder och att en förändring i en gen i lejonets arvsmassa leder till vit pälsfärg.

Forskarna tror att den genetiska analysen är av värde för att förstå hur kattdjuren har anpassat sig till olika levnadsmiljöer och förhållanden. Dessutom kan den nya kunskapen utnyttjas för att bevara de olika arterna.⁶⁰

4.2.2 Anpassningsbar arvsmassa

Arvsmassan hos två ormar, kungskobran (*Ophiogonus hannah*)⁶¹ och pytonormen (*Phyton molurus bivittatus*)⁶² har kartlagts. Forskarna analyserade även vilka gener som uttrycks under olika omständigheter. Resultaten pekar på en snabb anpassning av gener som behövs för tillverkning av proteiner som ingår i ormarnas gift. Giftet, som kan bestå av mer än 70 olika proteiner (genprodukter), kan döda olika bytesdjur och överlista eventuell resistens mot giftet hos bytet.

Kartläggningen av skorpionens (*Mesobuthus martensii*) arvsmassa avslöjade inte bara att skorpionen har ungefär 10 000 fler gener än människan, utan också att generna har anpassats och utvecklats i mycket högre grad än i andra insekter. Bland annat verkar förändring i gener som styr jakt, nattaktivitet och matintag ha varit viktigt för skorpionens anpassning till olika förhållanden. Uttrycket av dessa gener verkar vara mycket dynamiskt och anpassas efter rådande omständigheter.⁶³

Under året har arvsmassan hos fem vattenlevande däggdjur kartlagts; sötvattensdelfinen Baiji som lever i Yangtze-floden, vikval, sillval, flasknosdelfin och asiatisk tumlare. Valar, tumlare och delfiner är placerade i samma grupp av djur som partåiga däggdjur (klövdjur som till exempel kor och grisar). Anpassningen till ett liv under vatten var uppenbar även på gennivå. Till exempel fann forskarna gener

som är av vikt för att klara syrebrist och höga salthalter. Dessutom hittade man gener som kan vara betydelsefulla för ekolokalisering och morfologiska anpassningar (som till exempel avsaknad av ben) till ett liv i vatten. Ekolokaliseringen hos valar, delfiner och tumlare har ett annat ursprung än hos fladdermöss. Det innebär att ekolokalisering har uppstått åtminstone vid två separata tillfällen under evolutionen.⁶⁴

Sköldpaddan (*Chrysemys picya bellii*) kan sluta andas och överleva i ett nästan fruset tillstånd när den övervintrar i frusna dammar. Kartläggningen av arvsmassan och analys av vilka gener som uttrycks pekar mot ett tjugotal gener i hjärnan och hjärtat som uttrycks i högre grad när syrehalten i miljön är låg. Snarare än att utveckla nya anlag har sköldpaddan alltså utvecklat förmågan att reglera genuttrycket under extrema förhållanden.⁶⁵

Analys av krokodilens arvs massa har gett ledtrådar till hur krokodilen klarar av att dyka och hålla sig under vatten under längre tidsperioder. Även de genetiska komponenterna bakom krokodilens starka immunförsvar kunde identifieras. Krokodiler har inga kromosomer som bestämmer könet (som till exempel människans x- och y-kromosomer), istället avgör vattentemperaturen vilket kön det blir. Forskarna hoppas att kartläggningen av arvs massan ska bidra med mer information om detta fenomen.⁶⁶

4.2.3 Andra djurs arvs massor

Jättepandans (*Ailuropoda melanoleuca*) DNA kartlades 2010.⁶⁷ Nu har arvs massan hos sammanlagt 34 vilda individer blivit sekvensbestämda. Genom att jämföra arvs massorna kunde tre olika populationer identifieras.⁶⁸

För att bättre förstå hur den genetiska variationen och evolutionen har påverkat utvecklingen av primater så sekvensbestämde 79 apor och 15 människor. Arvs massor från både vilda och infångade schimpanser, bonoboer, gorillor och orangutanger studerades, liksom arvs massor från människor från hela världen. En observation som gjordes var att de vilda populationerna var starkt inavlade. Mest inavlade var de östliga slättlandsgorillorna (*Gorilla beringei graueri*). Aporna i fångenskap hade en helt annan genetisk indelning än sina vilda artfränder. För de vilda aporna följer den genetiska koden tydligt de olika geografiska områden där de återfinns, medan arvs massorna hos aporna i fångenskap visar att de härstammar från apor som kommer från olika geografiska områden. Den genetiska variationen varierar mellan arter, till exempel har bonoboer en låg genetisk variation medan orangutanger har en relativ hög variation.⁶⁹

Kamelen är ett partåigt däggdjur vars arvs massa har blivit kartlagd och jämförts med dromedarens arvs massa. Det finns stora likheter mellan kamelens och dromedarens arvs massor.⁷⁰ Andra husdjurs arvs massor som analyserats under året är getens arvs massa och tamsvinets som jämförts med det tibetanska vildsvinets arvs massa.⁷¹ Dessutom har två vattenlevande djur har fått sina arvs massor kartlagda, nämligen havsnejonöga och akvariefisken platy.⁷²

5 Människan och medicinen

5.1 Sjukdomsgenetik

Genom att identifiera genetiska förändringar (mutationer) som bidrar till en sjukdom kan man dels få en insikt i sjukdomsprocessen och grundläggande biologiska processer, dels kan man utnyttja kunskapen för att utveckla läkemedel och diagnoser. Ofta är genetiska förändringar i flera gener inblandade i sjukdomsutveckling och i många fall är de identifierade förändringar bara en del av förklaringen bakom sjukdomen. Förutom genetiska förändringar kan även olika miljöfaktorer som till exempel livsstil påverka om och när en sjukdom bryter ut.

5.1.1 Gener kopplade till övervikt och aptit

Genfamiljen perilipin (*plin*) består av fem gener som kodar för uttryck av proteiner som är involverade i lagring och omsättning av fett. Tidigare studier har visat att en minskning av proteinet Plin2 förebygger ansamling av lipider (fett) i levern. För att undersöka detta vidare har forskare använt sig av genetiskt modifierade möss där genen för Plin2 kan stängas av. Resultaten visade att om *Plin2*-genen stängdes av så förebyggdes fetma, även i de fall mössen utfodrades med en fettrik diet. Mössens beteende påverkades också. De åt mindre och var mer aktiva.

Människor har också *Plin2*-genen och enligt forskarna kan fynden utnyttjas dels för att förstå processerna bakom fettlagring och omsättning bättre, dels för att undersöka om och hur genen påverkar födointaget. *Plin2* kan dessutom vara ett viktigt mål för att utveckla läkemedel för gravt överviktiga människor.⁷³

I en studie av människor har forskare identifierat en gen som är kopplad till fetma. Personer som har en dubbel uppsättning av en viss variant av genen har en högre nivå av hormonet ghrelin, ett hormon som stimulerar aptiten. Personerna med den dubbla genuppsättningen har 70 procent ökad risk för att utveckla övervikt.⁷⁴

Genen *Mrap2* är en av komponenterna som styr vår aptitreglering. Forskare har studerat två grupper av genetiskt modifierade möss, i den ena gruppen saknades en funktionell *Mrap2*-gen i hjärnan i den andra saknades genen i alla vävnader i muskroppen. Genförändringen gjorde att båda grupperna blev ungefär dubbelt så stora som normalt. Det kunde inte enbart förklaras av att de åt mer än normala möss. Störst viktuppgång noterades i den grupp som helt sakade *Mrap2*-genen. Mössen blev överviktiga redan som unga och deras fettförbränning var onormalt låg. Analys av *Mrap2*-genen hos tusen normalviktiga och överviktiga barn mellan tre och sexton år visade att det finns fyra förändringar i den mänskliga motsvarigheten till mössens *Mrap2*-gen. En av dessa förändringar kunde kopplas till övervikt, det är än så länge oklart i vilket mån förändringar av *Mrap2* i människa bidrar till fetma.⁷⁵

5.1.2 Gen kopplad till anorexi

Ett storskaligt sekvenseringsprojekt har identifierat en förändring i genen *EPHX2* som är kopplad till ätstörningen anorexi. *EPHX2* kodar för ett enzym som reglerar omsättningen av kolesterol. Det är än så länge oklart exakt hur den genetiska förändringen är kopplad till anorexi. Forskarna tror att en förändrad nedbrytning av kolesterol kan påverka humöret samt förmågan att överleva under svält.⁷⁶

5.1.3 Genvarianter kopplade till psykiatriska sjukdomar

Psykiatriska sjukdomar tillhör de komplexa sjukdomarna, det vill säga sjukdomar där förändringar i fler än en gen ligger bakom. Ofta påverkar också miljöfaktorer om och när sjukdomen bryter ut och hur den utvecklas. Relativt lite är känt om de molekylära orsakerna till psykiatriska sjukdomar, men med hjälp av storskaliga sekvenseringsprojekt identifieras nu alltfler genetiska faktorer som kan bidra till sjukdomsutvecklingen. Forskare vid Karolinska Institutet har identifierat en genvariant som är kopplad till ökad produktion av kynurensyra. Halterna av detta ämne är förhöjt hos patienter med psykotiska inslag vid bipolär sjukdom. Studien visar att patienter med bipolär sjukdom som bär på genvarianten har en nästan fördubblad risk att få psykotiska skov.⁷⁷

Alltfler forskare har intresserat sig för kopplingen mellan neuropsykiatrisk funktionsnedsättning i barndomen och vuxenpsykiatriska tillstånd. Förståelsen av dessa samband är fortfarande begränsad. För att undersöka om det finns något samband mellan ADHD, schizofreni och bipolär sjukdom har forskare vid Karolinska Institutet analyserat data från svenska nationella register som patient- och flergenerationsregister. I studien ingick 61 187 personer med diagnosen ADHD och deras släktingar. Resultaten visade att personer med ADHD-diagnos själva hade ökad risk för både schizofreni och bipolär sjukdom. Det var också vanligare att individer med ADHD hade nära släktingar med schizofreni eller bipolär sjukdom. Resultaten ger stöd för att det finns en gemensam genetisk bakgrund till sjukdomarna och ökar förståelse för kopplingarna mellan olika psykiatriska tillstånd.⁷⁸

För att försöka identifiera vilka genvarianter som är kopplade till schizofreni tog forskare blodprov från sammanlagt 11 200 personer i Sverige. Av dessa hade 5000 personer schizofreni, de resterande 6200 individerna var friska kontrollpersoner. Proven analyserades tillsammans med ytterligare 48 000 prover från patienter och friska kontrollpersoner från hela världen. Genom att undersöka små förändringar i DNA, kunde forskarna identifiera 22 genvarianter som ökar risken för sjukdom. Av dessa är tretton helt nya upptäckter.

Resultaten ger forskarna nya möjligheter att förstå vilka typer av genetiska förändringar som ökar risken för schizofreni och pekar på nya biologiska hypoteser att undersöka vidare. Bland annat fann man stöd för det tidigare rapporterade sambandet mellan schizofreni och hur immunsystemet fungerar. Forskarna menar att antalet identifierade genetiska riskvarianter troligtvis kommer att öka kraftigt inom en snar framtid.⁷⁹

I en annan studie identifierade man en variant av genen *NDST3* som kan vara kopplad till schizofreni och bipolär sjukdom. Forskarna analyserade DNA-prov från patienter och friska individer inom den judiska Ashkenazi-befolkningen i USA. Denna befolkningsgrupp är relativt liten vilket har resulterat i en liten genetisk variation. Det gör det enklare att identifiera genetiska förändringar som ligger bakom en sjukdom. Den genetiska förändringen hittades sedan även i andra befolkningsgrupper men sambandet mellan förändring och sjukdom var starkast inom Ashkenazi-gruppen. *NDST3* är nödvändig för utvecklingen och funktionen av nervceller.⁸⁰

5.1.4 Gener och Alzheimers sjukdom

Forskare har hittat två genetiska förändringar i genen *ADAM10* som verkar vara kopplade till utveckling av Alzheimers sjukdom efter 60 års-åldern. Förändringarna har ett antal effekter som bidrar till sjukdomen, bland annat observerades en ökad ansamling av de plack som är karakteristiska för Alzheimers sjukdom och en minskad förmåga att bilda nya nervceller i hippocampus. Hippocampus är den region i hjärnan som drabbas mest vid Alzheimers sjukdom.⁸¹

I en annan studie identifierades en förändring i genen *TREM2* som bidrar till ett snabbare sjukdomsförlopp och större förlust av hjärnvävnad vid Alzheimers sjukdom. Undersökningar av patienter med magnetkamera visade en förlust i hippocampus-området och den frontala loben, som båda är viktiga för minnesfunktionen. Patienter med en förändring i *TREM2* har en dubbelt så stor förlust av vävnad i dessa regioner, dessutom är sjukdomsförloppet ungefär dubbelt så snabbt. Forskarna anser att det kan vara av värde att identifiera patienter med dessa specifika genetiska förändringar för att kunna sätta in behandling i ett tidigt skede av sjukdomsutvecklingen.⁸²

5.1.5 Fler genvarianter kopplas till sjukdomen multipel skleros

Forskare har identifierat 48 genetiska förändringar i olika gener som påverkar risken att utveckla multipel skleros (MS). MS är en kronisk sjukdom där en inflammation i delar av det centrala nervsystemet uppstår. Det skyddande höljet av myelin kring nervfibrerna bryts ner, vilket rubbar nervernas impulsledning. Följden blir svårigheter med rörligheten, balansen och känslan. Tidigare forskning har visat att risken att drabbas av MS ökar om man har sjukdomen i familjen. Den genetiska kartläggningen dubblar nästan antalet kända genetiska riskfaktorer och bidrar med viktigt kunskap om biologin bakom denna svåra neurologiska sjukdom. De nya genvarianterna som identifierats understryker enligt forskarna ytterligare immunsystemets centrala roll vid utvecklingen av MS. Många av de identifierade generna har tidigare också kunnat kopplas till andra autoimmuna sjukdomar.

Forskarna använde sig av så kallade immuno-chips som särskilt tagits fram för att kartlägga just en bestämd grupp av genvarianter kopplade till en eller flera autoimmuna sjukdomar. I studien analyserades DNA från 29 300 personer med MS och 50 794 friska kontrollpersoner. Utöver att hitta de 48 genvarianterna kunde forskarna också bekräfta gener som tidigare kopplats till MS, vilket gör att man nu totalt känner till 110 gener. Var och en av dessa gener är associerade till en mycket liten ökad risk att utveckla sjukdomen, men tillsammans kan de, enligt forskarna, förklara ungefär 20 procent av den genetiska komponenten bakom sjukdomen.⁸³

5.1.6 Flera riskgener för Sjögrens syndrom identifierade

Sjögrens syndrom är en autoimmun sjukdom som leder till att körtlar i olika delar av kroppen inflammeras. De vanligaste symtomen är muntorrhet, torra ögon och kronisk trötthet, men även andra delar av kroppen som exempelvis lungorna, njurarna och magsäcken kan inflammeras.

I syfte att hitta gener som bidrar till utvecklingen av sjukdomen jämförde forskare arvsmassan hos patienter med Sjögrens syndrom och friska kontrollpersoner. Forskarna hittade sju genvarianter som ökar risken för Sjögrens sjukdom. Dessutom identifierades ytterligare 29 regioner i arvsmassan som misstänks vara inblandade, men där sambandet inte var lika starkt. De flesta av de identifierade generna är på olika sätt viktiga för immunförsvarets funktion. Flera av generna, eller proteinerna som de kodar för, är tänkbara kandidater för utveckling av behandling.⁸⁴

5.1.7 Studier av zebrafisk leder till kunskap om ovanlig muskelsjukdom

Forskare i USA och Japan har identifierat en gen som ger upphov till en ovanlig men allvarlig muskelsjukdom. Sjukdomen, som bland annat leder till muskelsvaghet, upptäcktes första gången bland ursprungsbefolkningen i USA. Sjukdomen kallas därför *Native american myopathy*.

Genen identifierades med hjälp av zebrafiskar som bär på en mutation som gör dem muskelsvaga. När forskarna undersökte motsvarande gen hos människor med sjukdomen visade det sig att också de bär på en mutation. Genen kodar för ett muskelprotein som i sin tur reglerar en process som krävs för att musklerna ska dra ihop sig. Upptäckten av genen kan bidra till att utveckla läkemedel för att behandla sjukdomen.⁸⁵

5.1.8 Sömnbrist påverkar genuttryck

Sömnbrist och störningar i dygnsrytmen har sedan tidigare kopplats till sjukdomar som fetma, hjärt-kärlsjukdomar samt en ökad risk för infektioner och en minskad uppfattningsförmåga. Ett forskarlag i Storbritannien har nu närmare undersökt vad som händer på molekylär nivå vid sömnbrist. Tjugosex försökspersoner ingick i studien. I en vecka fick de sova upp till tio timmar per natt, därefter begränsades deras sömn till 6 timmar per natt i en vecka. Blodprover togs regelbundet och en jämförande analys av samtliga gener visade en förändring av uttrycket av 711 gener redan efter en vecka av sömnbrist.

Förutom gener som styr dygnsrytmen, påverkades gener som är inblandade i processer när kroppen svarar på skador och stress. Även gener som styr ämnesomsättningen påverkades. Forskarna kunde också visa ett tidigare okänt samspel mellan gener som reglerar dygnsrytm, sömnbalans och ämnesomsättning.

Resultaten kan anses som en första kartläggning av genetiska mekanismer bakom hälsoproblem på grund av sömnbrist. Enligt forskarna själva utgör resultaten en viktig resurs för framtida forskning kring sömn och hälsa.⁸⁶

5.1.9 Arvsmassan hos HeLa-cellerna kartlagd

År 1951 togs ett cellprov från en kvinna, Henrietta Lacks, som hade livmoderscancer. Cellerna hade förmåga att fortsätta dela sig utanför kroppen och har sedan dess använts inom forskningen. Dessa så kallade HeLa-celler har varit ett viktigt verktyg för att kartlägga grundläggande cellulära mekanismer och har legat till grund för flera medicinska milstolpar.

I våras offentliggjorde en tysk forskargrupp kartläggningen av HeLa-cellernas DNA. Henrietta Lacks familj reagerade kraftigt och ansåg att informationen var privat. Forskarna drog då tillbaka all data och förhandlingar med familjen påbörjades. Det slutade med en överenskommelse om att göra arvsmassan tillgängligt i en databas under kontrollerade former. Det betyder att representanter från familjen ska sitta med i en beslutsgrupp som bestämmer vilka forskare som ska få tillgång till informationen.⁸⁷

5.1.10 Cancergenetik

Cancer är en sjukdom som orsakas av ett antal olika förändringar i DNA:t och av olika miljöfaktorer, till exempel radioaktivitet och tobaksrökning. Det pågår flera forskningsprojekt med målet att kartlägga vilka genetiska förändringar som ligger bakom olika typer av cancer. Det har blivit tydligt att olika genetiska skillnader är karakteristiska för tumörer i olika stadier. Dessutom kan det finnas genetiska skillnader inom samma cancerform. Dessa skillnader kan vara av betydelse vid behandling. Till exempel kan bröstcancerceller som har ett speciellt protein (HER2) på ytan behandlas med läkemedlet herceptin.

Två stora konsortier kartlägger genetiska förändringar bakom olika typer av cancer

Projektet *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) har som mål att förbättra möjligheterna att diagnosticera, behandla och förebygga cancer genom att kartlägga de genetiska förändringarna bakom 20 olika typer av cancer. Ett exempel är en storskalig studie av livmoderhalscancer där man har kartlagt generna hos 350 patienter med sjukdomen. Med hjälp av informationen kunde sjukdomen delas in i fyra grupper. Denna indelning kan vara relevant för vilken behandling en viss patient ska få.⁸⁸

I en annan studie rapporterar forskare att de identifierat 127 gener med genetiska förändringar i 12 olika typer av cancerceller (bland annat hjärntumör, akut leukemi, huvud- och halscancer, olika former av lungcancer, bröstcancer, njurcancer, äggstockscancer, livmoderhalscancer och ändtarmscancer). Enligt forskarna verkar det som om samma genetiska förändringar kan driva cancerutvecklingen i olika typer av tumörer i olika organ i kroppen. I framtida studier ska forskarna undersöka om det är möjligt att utveckla ett universaltest som kan vara till hjälp för att avgöra vilken typ av behandling som ska ges.⁸⁹

I en serie artiklar i tidskriften *Nature Genetics* presenteras de verktyg, resurser och analysmetoder som forskarna har använt för att hitta skillnaderna och likheterna mellan dessa tolv typer av cancer mer i detalj. Enligt en redaktionell kommentar i tidskriften bidrar dessa stora satsningar till att andra forskare kan analysera sina egna data med nya verktyg för att identifiera de gener som spelar en viktig roll vid cancerutveckling.⁹⁰

I det europeiska samarbetet *Collaborative Oncological Gene-environment Study* (COGS) identifierades 80 genetiska förändringar som påverkar risken för bröst-, äggstocks- eller prostatacancer. Resultaten publicerades i fem artiklar i tidskriften *Nature Genetics*. I studierna ingick 100 000 patienter och lika många friska individer. Forskarna identifierade totalt 49 genetiska förändringar som påverkar risken för bröstcancer vilket är mer än dubbelt så många som tidigare varit känt. Vad gäller prostatacancer identifierade 26 förändringar, vilket innebär att 78 förändringar idag kan kopplas till sjukdomen. För äggstockscancer identifierades åtta tidigare okända förändringar.

Forskarnas mål är att kunna värdera betydelsen av de nu identifierade avvikelserna, så att det skulle kunna bli möjligt att tydligare förutsäga vilka individer som löper hög risk att få någon av dessa cancersjukdomar. Forskare vid Karolinska Institutet, som ledde det internationella samarbetet, efterlyser en diskussion om en eventuell förebyggande medicinering i de fall där risken för cancerutveckling är mycket hög.⁹¹

Tre nyupptäckta mutationer i BRCA1 bidrar till bröst- och äggstockscancer

Det är tidigare känt att vissa mutationer i genen *BRCA1* ökar risken för bröstcancer. En ny studie har nu analyserat sju genvarianter av *BRCA1* och identifierat tre mutationer som bidrar till utvecklingen av cancer. Forskarna anser att fynden kan vara av värde för diagnostik och genetisk vägledning.⁹²

Gentester för underlivscancer under utveckling

Kvinnor i Sverige erbjuds regelbundet ett gynekologiskt cellprov. Syftet är att så tidigt som möjligt identifiera cellförändringar som kan leda till livmoderhalscancer. Forskare i USA har nu undersökt möjligheten att använda samma prov för att kunna diagnosticera cancer i äggstockarna och livmodern i ett tidigt skede.

De sammanställde en katalog över vanliga genetiska förändringar i dessa cancerformer och sekvensbestämde prover från 46 kvinnor med någon form av underlivscancer. Resultaten visade att varje prov bar på minst en av dessa vanliga genetiska förändringar.

Mer forskning och utveckling behövs innan ett universaltest kommer att kunna användas praktiskt, men forskarna pekar på den kliniska nyttan med att kunna diagnosticera olika former av underlivscancer i ett tidigt stadium.⁹³

Genetiska förändringar i neuroblastom

Neuroblastom är en tumorsjukdom i nervsystemet. Sjukdomen är vanligare bland barn än bland vuxna och prognosen för dem som insjuknar är ofta dålig. För att förstå de genetiska orsakerna bakom neuroblastom har forskare bland annat genomfört helgenomssekvensering (sekvensering av hela arvsmassan) av sex tumörer och exomsekvensering (sekvensering av den del av arvsmassan som översätts till protein) av 16 tumörer. Varje tumör hade i genomsnitt 19 genetiska förändringar som kunde kopplas till ett sämre utfall vid behandling och en sämre överlevnad. Fynden skulle kunna användas inom diagnostiken.⁹⁴

5.1.11 Avläsning av den genetiska koden och genuttryck i enskilda celler

Flera forskargrupper har under de senaste åren arbetat med att förbättra möjligheten att kunna avläsa den genetiska koden i enskilda celler. Metoden är av vikt för att kunna analysera de genetiska komponenterna i celler som inte förekommer i tillräckligt stort antal för en traditionell analys. Det kan till exempel handla om cancerceller i olika utvecklingsstadier eller analyser vid provrörsbefruktning innan implantering i livmodern. Encells-sekvensering utnämndes till årets metod 2013 av den vetenskapliga tidskriften *Nature Methods*. Metoden har blivit enklare och billigare och beskrivs som robust, det vill säga att den genetiska koden avläses korrekt. Metoden har även vidareutvecklats så att det idag är möjligt att också analysera genernas aktivitet i enskilda celler.⁹⁵

En forskargrupp vid Karolinska Institutet har varit involverad i arbetet med att vidareutveckla tekniken för att analysera genuttrycket, det vill säga tillverkningen av RNA i enskilda celler. Den nya analysmetoden fångar upp tre till fyra gånger fler RNA-molekyler än den äldre metoden, vilket innebär att genuttrycket från ungefär 2000 fler gener per cell kan upptäckas. Dessutom kan betydligt fler gensekvenser än tidigare avläsas i sin fulla längd. Forskarna hoppas att utvecklingen av metoden kommer

att få betydelse för cancerforskningen. Identifieringen av ovanliga undergrupper av celler i tumörer och en förståelse för dessa cellers roll vad gäller överlevnad och utveckling av cancer kan på sikt bidra till förbättrad diagnostik och nya behandlingar.⁹⁶

En forskargrupp vid Uppsala universitet har utvecklat en metod för att kunna avläsa den genetiska koden i enskilda celler på deras ursprungliga plats i vävnaden. Med den så kallade *in situ*-sekvenseringen kan flera olika genetiska förändringar studeras samtidigt i samma vävnad. Detta ger en mer komplett bild och kan bli ett viktigt verktyg vid diagnos och behandling av cancer.⁹⁷

5.1.12 Mikro-RNA-liknande molekyler som cancerterapi

Mikro-RNA är små molekyler som reglerar genuttrycket. I cancerceller har de gener som producerar mikro-RNA ofta förändringar som gör att det bildas för lite eller för mycket av ett specifikt mikro-RNA. Det gör att regleringen av andra gener sätts ur spel. Det finns bland annat ett mikro-RNA (miR-34) som när det fungerar hämmar onkogener. Onkogener är muterade gener som bidrar till att cancer utvecklas. I en frisk levercell finns cirka 300 kopior av miR-34, i en cancercell ungefär 100 kopior.

Företaget *Mirna Therapeutics* har utvecklat en produkt (MRX34) som hämmar miR-34 och som kan reglera 24 kända onkogener. MRX34 består till skillnad mot de enkelsträngade miR-34-molekylerna av en dubbelsträngad molekyl som är inkapslad i en slags fettpartikel. Under året har MRX34 börjat testas på patienter med levercancer.⁹⁸

5.1.13 Sekvensering av embryon i samband med provrörsbefruktning

Provrörsbefruktning innebär att man tar ut en eller flera äggceller från kvinnan och befruktar dessa med mannens spermier. Efter några celledningar sätts embryot in i kvinnans livmoder. Provrörsbefruktning är inte alltid framgångsrikt och i ungefär två tredjedelar av missfallen beror detta på genetiska förändringar hos embryot. Vid en konferens i Storbritannien presenterade forskare från Oxford ett fall där embryonas arvs massa sekvensbestämde före implanteringen i livmodern. På så sätt kunde forskarna hjälpa ett par som utan framgång försökt att få barn i fyra år. Analysen utförs inom 16 timmar vilket betyder att embryona inte behövde frysas ner. Forskarna menar att testet är billigare än andra metoder som använts tidigare. Det kommer dock att krävas fler kliniska studier innan testet kan erbjudas inom sjukvården.⁹⁹

5.1.14 Analys av genuttryck för att bedöma sjukdomsaggressivitet

Forskare i USA har undersökt genuttrycket hos personer med den dödliga lungsjukdomen idiopatisk lungfibros. Ett minskat uttryck av fyra gener kunde kopplas till en sämre överlevnadsprognos. Totalt hittade forskarna 52 gener som kan vara av betydelse för sjukdomsutvecklingen. Fyndet kan vara till hjälp för att förutse sjukdomens aggressivitet och för att kunna avgöra om och i så fall när en lungtransplantation måste göras.¹⁰⁰

5.1.15 Gen bakom medfödd okänslighet för smärta

Människor med en medfödd okänslighet för smärta skadar sig ofta allvarligt och många av de drabbade dör i unga år. Ett forskarteam i Tyskland har sekvensbestämt arvsmassan från en flicka med detta handikapp och jämfört den med arvsmassan från hennes föräldrar som är normalt smärtekänsliga. Med hjälp av dessa jämförelser kunde forskarna identifiera en mutation i en gen i flickans arvs massa som gör att smärtsignalerna blockeras. Nu vill forskarteamet studera detta närmare för att ytterligare öka kunskapen kring smärtsignalering.¹⁰¹

5.1.16 Svensk kartläggning gör det enklare att läsa och förstå det mänskliga genomet

Ett stort genombrott för den genetiska forskningen var kartläggningen av den mänskliga arvs massan. Själva kartläggningen räcker dock inte för att förstå den mänskliga genetiken – man kan säga att arvs massan är som en bok skriven på ett främmande språk där man kan läsa de enstaka bokstäverna men inte förstå texten.

För att förstå informationen krävs bland annat kunskap om vilka gener som är aktiva i en viss vävnad och under vilka förhållanden de stängs av eller sätts på. I den processen spelar de så kallade transkriptionsfaktorerna en avgörande roll. Transkriptionsfaktorer är en grupp av proteiner som binder till korta avsnitt av DNA-spiralen och påverkar genuttrycket, man kan säga att de fungerar som en av/på knapp för genuttryck. Hur, var och när dessa transkriptionsfaktorer binder till DNA påverkar alltså om vissa gener, till exempel anlag för olika sjukdomar, kommer att aktiveras eller inte.

Ett tusental transkriptionsfaktorer är kända. I en ny studie har forskare vid Karolinska Institutet ringat in de DNA-sekvenser som 400 av dessa binder till. Resultaten gör det bland annat möjligt att lättare förstå varför vissa personer med anlag för en sjukdom utvecklar densamma medan andra förblir friska trots att de bär på samma anlag.¹⁰²

5.2 Individanpassad medicin

Individanpassad medicin bygger på en enskild individs genetiska information. Vid många sjukdomar, som till exempel cancer, kan de genetiska förändringar som ligger bakom sjukdomen variera mellan olika individer med samma diagnos. En konsekvens av detta kan vara att olika individer med samma sjukdomsdiagnos svarar olika på läkemedel och behandling.

Genom ökade kunskaper om de genetiska förändringarna skulle man kunna anpassa behandlingen och förhoppningsvis bota fler. En mer skräddarsydd behandling skulle även kunna minska biverkningarna. I vissa fall skulle individanpassad medicin kunna användas i förebyggande syfte. Genom att analysera individens risk att utveckla en viss sjukdom skulle man i ett tidigt skede kunna sätta in förebyggande åtgärder eller regelbundna kontroller. I vissa fall skulle förändringar av den egna livsstilen vara en sådan förebyggande åtgärd.

En annan aspekt av individanpassad medicin är att identifiera läkemedel som passar en patientgrupp med en viss genetisk profil. Många nya läkemedel klarar inte de kliniska prövningar som krävs för att bli godkända för alla patienter med en sjukdomsdiagnos. Vissa av dessa läkemedel skulle dock kunna passa mycket bra för en mindre grupp. Inom läkemedelsindustrin pågår försök att matcha dessa läkemedel mot en viss genetisk profil.

På samma sätt är det viktigt att kunna identifiera patienter som på grund av en genetisk förändring är överkänsliga mot en viss substans. Dessa patienter kan då få ett annat läkemedel. Individanpassad medicin är ännu i sin linda, men det finns ett par exempel där det redan tillämpats eller skulle vara en möjlighet.¹⁰³

5.2.1 Konferensen *Human Genomics and Personalized Medicine*, Stockholm 17-21 juni

I år hölls Keystone-symposiet *Human Genomics and Personalized Medicine* i Stockholm. Många av de främsta experterna från hela världen medverkade för att presentera och diskutera den senaste forskningen. Under konferensen diskuterades nya vetenskapliga fynd och deras potentiella användningsområden för att främja människans hälsa. Ett genomgående tema var hur man kan upptäcka, behandla och även förebygga att sjukdomar, som beror på genetiska förändringar, bryter ut. Flera representanter från olika internationella läkemedelsföretag var närvarande för att berätta hur nya läkemedel kan utvecklas med hjälp av genetisk information. Nedan följer ett axplock av presentationerna.

Molekylär klassificering av sjukdomar

John Bell från universitetet i Oxford i Storbritannien höll den inledande föreläsningen. Han menade att dagens läkare fortfarande diagnosticerar sjukdomar på samma sätt som läkare gjorde på 1800-talet, nämligen med hjälp av symptom. För sjukdomar med en genetisk bakgrund gör den moderna sekvenseringstekniken det numera möjligt att ställa en diagnos som baseras på orsakerna till sjukdomen istället för endast symptomen. Det nya sättet att diagnosticera, som han och flera andra förespråkade, skulle även kunna innebära en ny kategorisering av sjukdomar. Dessutom skulle det i många fall vara möjligt att upptäcka en ökad risk för sjukdom innan sjukdomen bryter ut eller är så långt gånge att patienten känner sjukdomssymptom.

Helgenomsekvensering av allvarligt sjuka barn

Stephen Kingsmore från *Children's Mercy Hospital* i USA presenterade möjligheten att kartlägga och analysera arvsmassan hos mycket sjuka nyfödda barn som vårdas på intensivvårdsavdelningen direkt efter födseln. Analysen tar 24 timmar och kan därmed leda till en snabb diagnos. Behandling av sjukdomen kan sedan sättas in så snabbt som möjligt. Även andra forskare betonade de möjligheter som helgenomsekvensering erbjuder för allvarligt sjuka barn. En snabbare diagnos gör det möjligt att sätta in rätt behandling och därmed undvika ytterligare skador på kroppens organ som fortfarande är under utveckling. Även i de fallen där ingen behandling av sjukdomen finns kan en diagnos vara av betydelse för föräldrarna. Förutom att få ett namn på den åkomma barnet lider av kan en diagnos vara av värde inför en eventuell ny graviditet, om föräldrarna vill få genetisk vägledning. Howard Jacob från *Medical College of Wisconsin* i USA berättade om några fall där helgenomsekvensering hade varit till hjälp även för äldre barn. Med rätt diagnos kunde barnen få rätt behandling och återgå till ett normalt liv. Även Howard Jacob påpekade vikten av en diagnos också i de fall behandling saknas.

Forskare analyserar sig själv

Redan under 2012 skapade Michael Snyder från *Stanford University School of Medicine* i USA stora rubriker när han publicerade sin studie iPOP (*integrated Personal Omics Profile*).¹⁰⁴ Studien bygger på upprepade kartläggningar av hans egen arvs massa och olika analyser, bland annat av genuttrycket, under 14 månaders tid. Snyder upptäckte tidigt att han hade en förhöjd risk för att utveckla typ-2 diabetes och i samband med en virusinfektion bröt sjukdomen ut.

En vanlig åtgärd vid typ-2 diabetes är en förändring av livsstilen där motion och en förändrad kost är nyckelkomponenter. Även Michael Snyder fick snabbt kontroll över sin diabetes med hjälp av dessa åtgärder utan att behöva ta några läkemedel och utan att hans insulin-producerande celler tog skada. Studien är enligt Snyder ett exempel på att individanpassad behandling kan fungera. Han påpekade att en studie där man till exempel analyserar transkriptomet (allt RNA i en viss vävnad vid en viss tidpunkt) vid olika tillfällen över en längre period är av värde för att förstå hur olika faktorer som stress och sjukdom påverkar arvs massan. Han har nu påbörjat en liknande studie som inkluderar fler individer än honom själv. Han kommer även att analysera ytterligare faktorer som till exempel epigenetiska modifieringar, det vill säga modifieringar av arvs massan utan att själva byggenstenarna i arvs massan förändras.

Läkemedel mot specifik genetisk förändring

Cystisk fibros är en sjukdom som beror på en genetisk förändring i *CFTR*-genen. Ungefär 4-5 procent av de individer som har cystisk fibros har ytterligare en genetisk förändring i samma gen, vilket leder till en svårare variant av sjukdomen. Peter Mueller från företaget *Vertex Pharmaceuticals Incorporated* i USA presenterade data som visade att ett visst läkemedel kan användas för behandling av patienter med två förändringar i *CFTR*-genen. Detta är ett exempel på hur behandlingen kan anpassas efter patientens genetiska profil.

5.2.2 Andra nyheter inom individanpassad medicin

Gen kopplad till känslighet för läkemedel mot depression

Bland de vanligaste läkemedlen vid behandling av depression är de selektiva serotonin-återupptagshämmarna (SSRI). Behandlingen fungerar bara för ungefär 60 procent av befolkningen men i nuläget är det inte möjligt att förutse vilka patienter som kan bli hjälpta av behandlingen och vilket SSRI-preparat som fungerar bäst för en viss individ.

Med hjälp av försök i cellkulturer har forskare nu identifierat en gen, *CHLI*, som verkar ha ett samband med känsligheten för SSRI-preparat. Låga halter av det protein som genen kodar för ökar känsligheten för SSRI-preparat, medan höga halter resulterar i mindre känslighet. Forskarna hoppas att den nya kunskapen ska kunna utnyttjas för att utveckla ett enkelt genetiskt test för att avgöra om en patient kan bli hjälpt av medicinering med SSRI-preparat eller inte.¹⁰⁵

Bättre dosering av Waran efter genanalys

Medicinering med warfarin (Waran) för att förebygga blodpropp är vanligt men det tar ofta lång tid att ställa in den rätta doseringen. En internationell studie där bland annat forskare från Uppsala universitet varit inblandade, visade att den rätta dosen Waran kan ställas in snabbare med hjälp av en analys av två gener.

I en klinisk prövning testades skräddarsydd insättning av Waran i Sverige och England. Hälften av de 455 patienterna fick en standarddos medan den andra hälften fick en skräddarsydd dos utifrån en genetisk analys. Resultatet visade att de som behandlades enligt den genbaserade modellen fick rätt dos snabbare och hade rätt behandlingseffekt under längre tid än de som medicinerades enligt gängse standard.¹⁰⁶

Genvarianter varnar för biverkningar vid cancerbehandling

Många patienter som behandlas med ett visst cancerläkemedel drabbas av biverkningar. En allvarlig biverkning som begränsar i vilken utsträckning man kan använda detta läkemedel är nervskador. Känsligheten varierar mycket mellan olika individer. I en stor internationell studie har man analyserat DNA-prover från tidigare studier av 144 kvinnor som alla led av äggstockscancer. Dessa kvinnor hade fått identisk behandling med samma läkemedel, men hade olika svåra biverkningar.

Resultaten visar att några genetiska varianter var betydligt vanligare bland kvinnor med svåra biverkningar. Många av dessa genvarianter är lokaliserade till den så kallade EPHA-familjen som är involverad i styrningen av nervcellernas tillväxt och reparation av nervskador, vilket förklarar varför nervskador kan uppstå vid behandling. Målet är att patienter ska kunna testas för dessa genvarianter före behandling för att kunna undvika svåra biverkningar. Enligt forskarna öppnar resultaten för individanpassad behandling inom en snar framtid.¹⁰⁷

5.3 Genterapi

5.3.1 Cancerimmunoterapi – årets vetenskapliga genombrott

Immunoterapi har använts i kliniska försök i några år och har hittills gett lovande resultat. Under 2013 genomfördes ytterligare kliniska försök som har befast immunoterapins möjligheter vid behandling av cancer. Cancerimmunoterapi blev utnämnt till *Breakthrough of the year* av den vetenskapliga tidskriften *Science*.¹⁰⁸ Cancerimmunoterapi bygger på att genetiskt modifiera kroppens egna immunceller så att de känner igen cancerceller. Efter igenkänning kan immuncellerna döda cancercellerna. Metoden är mycket specifik och ger mycket färre biverkningar än den klassiska behandlingen som ofta innebär cellgifter och i vissa fall en stamcellstransplantation från en frisk donator.¹⁰⁹

En uppmärksam studie testade metoden i kliniska försök mot den aggressiva blodcancerformen akut lymfatiskt leukemi. Denna cancerform är något vanligare bland barn än bland vuxna och har ett snabbt sjukdomsförlopp. Forskarna isolerade T-mördarceller från fem patienter. Dessa celler är en viktig del av immunförsvaret med uppgift att känna igen och döda inkräktare som virus och bakterier. Forskarna modifierade T-mördarcellerna med en gen som ledde till uttryck av ett protein på cellernas yta. Cellerna fördes tillbaka till patienterna och med hjälp av det nya proteinet på ytan kunde T-mördarcellerna känna igen cancercellerna och döda dem.¹¹⁰

Vid en konferens i USA i december 2013 presenterades ännu ej publicerade data från ytterligare kliniska försök. I en studie från *The Children's Hospital of Philadelphia* behandlades 22 barn och fem vuxna med sjukdomen akut lymfatiskt leukemi. Samtliga deltagare i studien hade tidigare fått den gängse behandlingen men fått återfall. En månad efter behandling med immunoterapi visade 24 av totalt 27 deltagare en positiv respons. Efter ytterligare några månader hade sex deltagare fått återfall, medan 18 deltagare fortfarande var friska. En av dessa personer var en svårt sjuk 8-årig flicka som har figurerat mycket i media. Hon tillfrisknade efter den första behandlingen under 2012, mår fortsatt bra och har återgått till ett normalt liv.¹¹¹ En liknande terapi fungerar även för sjukdomen kronisk lymfatisk leukemi.

5.3.2 Syntetiskt mRNA som behandling mot hjärtinfarkt

Forskare vid Karolinska Institutet och Harvarduniversitetet har utvecklat en ny metod på möss för att behandla hjärtinfarkt med hjälp av mRNA (steget mellan en gen och ett protein). Hjärtinfarkt beror oftast på att en blodpropp har bildats och täppt till hjärtats kranskärl så att blodet inte kan passera. Proppen kan bildas på grund av att fett, blodkroppar och bindväv lagrats i kärlväggarna under en längre tid. Processen, som kallas för åderförfattning, startar troligen genom att en liten skada uppstår på den inre kärlväggen. Hjärtinfarkt är en livshotande sjukdom som kräver omedelbar vård. Behandling innebär vidgning av kärlen samt propplösande och förebyggande medicinering för att förhindra en ny infarkt.

Forskarna i den aktuella studien har fått hjärtats muskelceller att uttrycka en viss tillväxtfaktor (ett slags protein) som får hjärtats stamceller att bilda nya blodkärl. På så sätt kunde mössens hjärtan läka sig själva. För att få hjärtat att tillverka tillväxtfaktorn använde forskarna en ny teknik där syntetiskt mRNA som kodar för tillväxtfaktorn injiceras direkt in i muskelcellerna. Detta fick muskelcellerna att producera en kort puls av tillväxtfaktorn.

De möss som fick en dos av syntetiskt mRNA inom 48 timmar efter en hjärtinfarkt hade en märkbart förbättrad överlevnad. Detta beror troligen på att stamcellerna i hjärtat omprogrammerats till att bilda blodkärl istället för den ärrvävnad som normalt bildas efter en infarkt. Innan behandlingen kan börja användas på människor måste bland annat en teknik för att tillföra mRNA till hjärtat via en kateter utvecklas. Dessutom krävs ytterligare djurförsök.¹¹²

5.3.3 Genterapi mot allvarliga sjukdomar

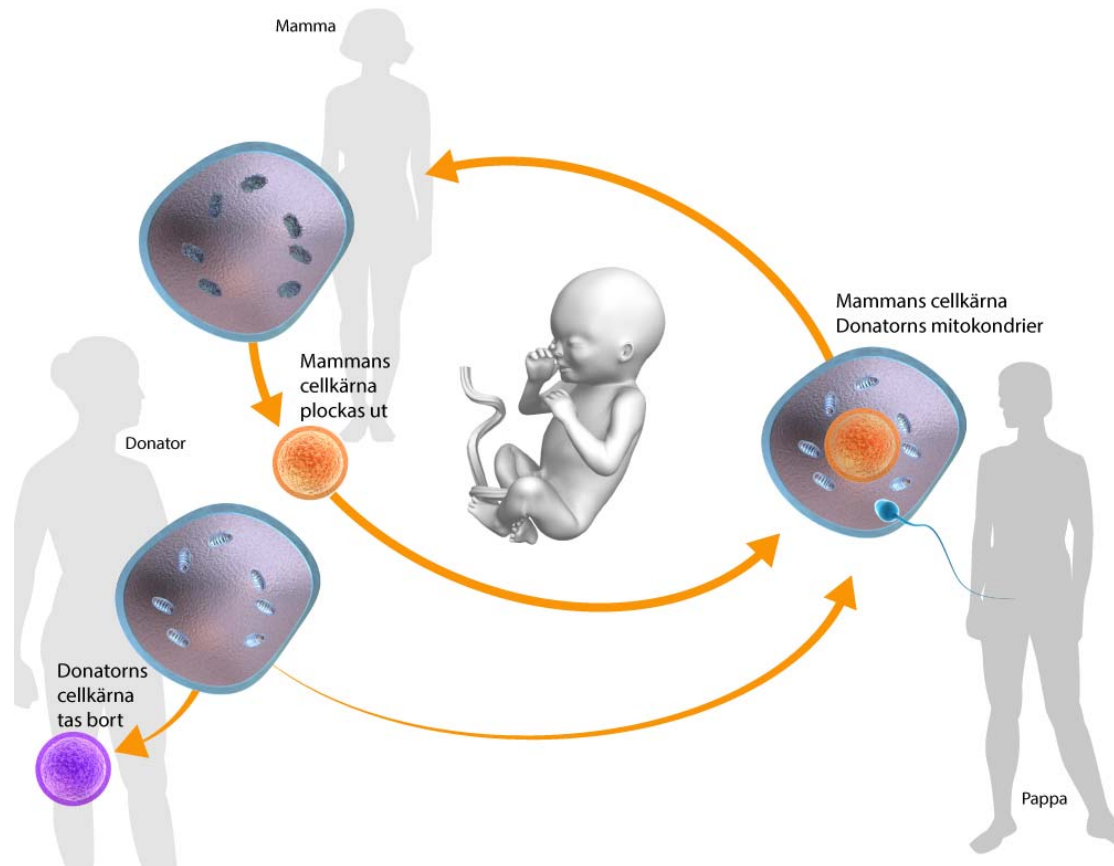
Wiskott-Aldrich syndrom är en ovanlig immunbristsjukdom som innebär en ökad risk för blödningar och en sämre förmåga för blodet att koagulera. Blödningarna uppträder redan hos nyfödda och uppstår på många olika ställen i kroppen. Vid blödningar i inre organ kan blodförlusterna bli livshotande. Sjukdomen är ärftligt och beror på en förändring i genen *WASP* som ligger på X-kromosomen. Sjukdomen förekommer företrädesvis hos pojkar. I nuläget är den enda behandlingen som kan bota sjukdomen benmärgstransplantation, andra åtgärder lindrar endast symptomen. Ett alternativ till benmärgstransplantation skulle kunna vara att modifiera patientens egna blodstamceller med en korrekt variant av *WASP*-genen.

I en klinisk studie behandlades tre sjuka barn först med cellgifter för att döda blodstamcellerna som hade den felaktiga kopian av *WASP*-genen. Därefter tillfördes modifierade stamceller som innehöll en normal *WASP*-gen. Analyser av barnens blodstamceller efter 20-30 månader visade att en hög andel av cellerna hade den korrekta kopian av *WASP*-genen. Barnens fysiska kondition hade förbättrats avsevärt.¹¹³

I en liknande studie undersökte forskare möjligheten att behandla metakromatisk leukodystrofi, en sällsynt och dödlig ämnesomsättningsjukdom som drabbar barn. Sjukdomen är ärftlig och har ett snabbt förlopp. Den drabbar främst hjärnans vita substans, med allvarliga skador på nervsystemet som följd. Sjukdomen orsakas av en förändring i en gen som kallas *ARSA*. I studien behandlades tre barn som hade diagnostiserats att ha sjukdomen men som ännu så länge inte hade visat några symptom. Blodstamceller från barnen modifierades med den korrekta genvarianten av *ARSA* och fördes tillbaka in i patienterna. Två år efter behandlingen kunde forskarna konstatera att mer än 60 procent av blodcellerna bar på den friska *ARSA*-genen. Inget av barnen visade några symptom fastän sjukdomen borde ha brutit ut 7-21 månader tidigare.¹¹⁴

5.3.4 Mitokondriebyte – olika åsikter i olika länder

I alla humana celler finns arvs massa på två olika ställen: i cellkärnan och i mitokondrierna, som ofta beskrivs som cellernas energifabriker. Ett fåtal genetiska sjukdomar beror på mutationer i det DNA som finns i mitokondrierna. Dessa sjukdomar är ofta mycket allvarliga och leder i de flesta fall till en för tidig död. Genom att byta ut mitokondrier med skadat DNA i samband med provrörsbefruktning skulle man kunna undvika att det blivande barnet får en allvarlig sjukdom (se figur 1). De friska mitokondrierna fås från ett donerat ägg. Mitokondriebyte har i forskningsstudier utförts på djur och på obefruktade och befruktade ägg från människor, men ännu har inget barn kommit till världen med hjälp av tekniken.



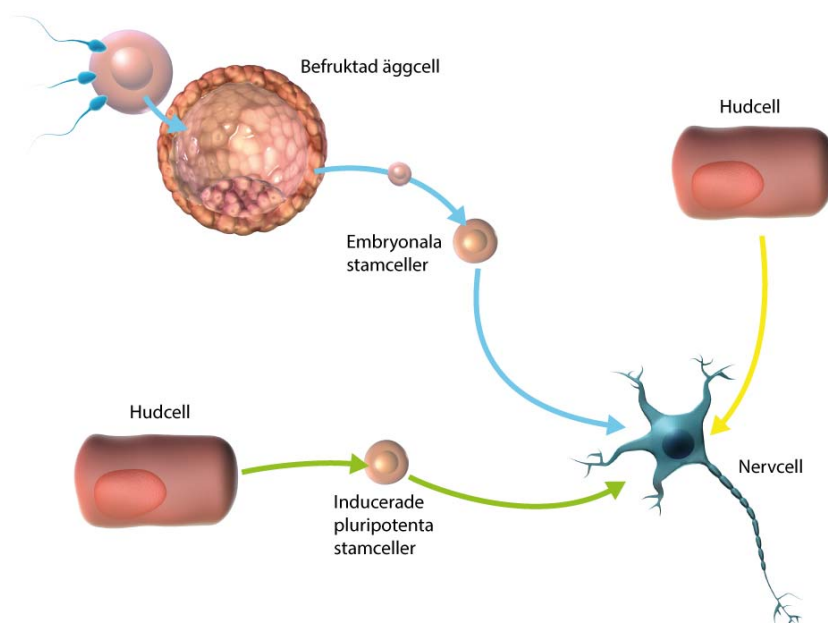
Figur 1. En schematisk beskrivning av mitokondriebyte.

Brittiska *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) och *Nuffield Council on Bioethics* har båda gått igenom teknikens möjligheter och risker. De rekommenderade att mitokondriebyte endast bör tillåtas för att undvika allvarlig sjukdom. Andra rekommendationer var att alla kliniker som erbjuder sig att utföra proceduren ska ha ett speciellt tillstånd som utfärdats av HFEA. Under 2013 tog Storbritannien beslutet att tillåta mitokondriebyte.

Våren 2013 höll Statens medicinsk-etiska råd ett seminarium för att diskutera de etiska aspekterna kring mitokondriebyte. Rådet anser att det i nuläget finns en kunskapsosäkerhet rörande de medicinska riskerna och att tekniken mitokondriebyte därför inte är etiskt godtagbar. Rådet anser att den vetenskapliga utvecklingen bör följas och att en bred samhällelig diskussion om genterapi för att undvika allvarliga sjukdomar behövs.¹¹⁵

5.4 Stamceller

År 2012 belönades den japanske forskaren Shinya Yamanaka med Nobelpriset i medicin för sin upptäckt av hur man kan omprogrammera specialiserade celler till stamceller genom att modifiera dem med fyra gener (se figur 2). Dessa celler kallas inducerade pluripotenta stamceller (iPS) och kan fås att utvecklas till vilka typer av celler som helst. Dessa stamceller kan bland annat användas för att studera olika sjukdomar. Det är exempelvis möjligt att studera en patients hjärnsjukdom i en petriskål genom att först ta en biopsi från huden, omprogrammera hudceller till iPS som i sin tur kan utvecklas till nervceller. På så sätt kan de molekylära detaljerna bakom sjukdomen studeras.¹¹⁶



Figur 2. Tre metoder att bilda nya nervceller. Embryonala stamceller kan isoleras från befruktade äggceller. Stamceller som sedan kan bli nervceller. Specialiserade celler kan omprogrammeras till stamceller genom att modifiera dem med hjälp av fyra gener. Dessa omprogrammerade celler kallas inducerade pluripotenta stamceller eller iPS. Dessa iPS kan sedan bilda nervceller. I den tredje metoden går man direkt från specialiserade celler (till exempel hudceller) till nervceller.

5.4.1 Nya nervceller bildas – direkt i hjärnan

För två år sedan blev forskare vid Lunds universitet först i världen med att programmera om mänskliga hudceller, så kallade fibroblaster, till dopaminproducerande nervceller utan att behöva passera stamcellsstadiet (figur 2). Forskargruppens senaste genombrott visar att det går att programmera om både hudceller och gliaceller (stödjeceller) till nervceller på plats i hjärnan.

I en uppsättning experiment använde forskarna sig av gener som designats så att de kan aktiveras eller stängas av med hjälp av ett läkemedel. Generna sattes in i två olika typer av humana celler, fibroblaster och gliaceller (som normalt finns i hjärnan). Forskarna transplanterade in de modifierade cellerna i hjärnor hos råttor och aktiverade generna via ett läkemedel i djurens dricksvatten. Cellerna omvandlades då till nervceller. I ett annat experiment injicerades samma gener direkt in i hjärnan. Forskarna lyckades på så sätt att omprogrammera mössens egna gliaceller till nervceller utan att behöva ta ut eller transplantera celler.

Enligt forskarna öppnar den nya tekniken möjligheter att i framtiden mer effektivt kunna ersätta döende hjärnceller vid sjukdomar som till exempel Parkinsons.¹¹⁷

5.4.2 Produktion av inducerade pluripotenta stamceller i möss

Forskare i Spanien har modifierat möss så att de fyra generna som krävs för omvandling av utvecklade celler till stamceller kan aktiveras med hjälp av ett läkemedel. Vid aktivering omvandlades utvecklade celler till stamceller i flera av mössens organ. Jämfört med inducerade pluripotenta stamceller, som omprogrammeras utanför kroppen, gick dessa celler tillbaka till ett mer omoget stamcellsstadium. Forskarna tror att tekniken kan bli mycket användbar för att regenerera celler eller vävnad på plats inuti kroppen. Innan metoden kan tillämpas praktiskt krävs mer forskning. Till exempel måste risken uteslutas att de omprogrammerade cellerna kan bilda tumörer. Metoden måste också anpassas till människor.¹¹⁸

5.4.3 Mer effektiv omprogrammering när bromsmolekyl avlägsnas

Omprogrammeringen av specialiserade celler till inducerade pluripotenta stamceller är inte alltid så effektiv. Det är oftast bara ett fåtal celler som omvandlas till stamceller. Forskare i Israel har undersökt detta närmare och kommit fram till att proteinet Mdb3 fungerar som en broms. Mdb3-proteinet finns i alla celler redan i ett mycket tidigt stadium efter befruktningen. Genom att introducera ytterligare en gen när cellerna omprogrammerades kunde forskarna inaktivera Mdb3 och öka effektiviteten av omprogrammeringen till nästan 100 procent. Enligt forskarna är dessa fynd av värde vid framställning av stamceller för att ersätta eller reparera skadade vävnader eller organ. Det ökar också den grundläggande förståelsen för cellutveckling och hur redan specialiserade celler kan omvandlas till stamceller.¹¹⁹

5.4.4 Återskapandet av nervceller efter hjärnskada och vid Alzheimers sjukdom

När hjärnan skadas genom en olycka eller sjukdom är det vanligt att nervceller dör medan gliacellerna i hjärnan ökar i både storlek och antal. Man tror att denna tillväxt fungerar som ett skydd mot bakterier och giftiga ämnen som annars skulle kunna angripa den skadade vävnaden. Problemet är att ansamlingen av gliaceller ofta leder till en lokal ärrbildning som försvårar för nervceller att återbildas och växa.

Ett forskarteam i USA har undersökt möjligheten att omprogrammera gliacellerna till funktionella nervceller. De använde sig av ett försvagat retrovirus som innehöll genen för NeuroD1-proteinet och injicerade detta i mushjärnor. Två olika typer av gliaceller kunde på så sätt omprogrammeras till funktionella nervceller.

I ett annat experiment testade forskarna samma procedur på möss med Alzheimers sjukdom. Även där kunde gliacellerna omvandlas till nervceller. Ett tredje experiment utfördes på möss som var 14 månader gamla, vilket motsvarar en mänsklig ålder på ungefär 60 år. Injektion av viruset innehållande NeuroD1 omvandlade gliaceller till nya funktionella nervceller även i detta försök.

Tester i odlingar av humana celler visade att metoden inte är begränsad till gnagare. Dessutom kunde forskarna fastställa att nervcellerna fungerade, alltså att de kunde leda nervimpulser och svara på och frigöra signalsubstanser. Forskarna vill nu vidareutveckla metoden för att potentiellt kunna behandla patienter med Alzheimers sjukdom och andra typer av hjärnsjukdomar. Även andra typer av skador som till exempel efter en stroke skulle eventuellt kunna behandlas.¹²⁰

5.5 Regenerativ medicin

Ett användningsområde för stamceller är inom den regenerativa medicinen. Regenerativ medicin syftar till att ersätta eller reparera skadade vävnader eller organ. Det kan till exempel handla om att ersätta en bit av huden efter en brännskada, att behandla ögonsjukdomar med hjälp av en framodlad näthinna eller att ersätta hela organ. Regenerativ medicin är ännu i sin linda och studeras endast i djurförsök och kliniska försök.

Forskare har under året gjort vissa framsteg när det gäller odling av organ. I de flesta fall handlar det ännu så länge om så kallade organoider, som bäst beskrivs som mini-organ. Framställning av organoider med hjälp av stamceller är enligt den vetenskapliga tidskriften *Nature Methods* en av de metoder som kommer att växa sig allt större under de kommande åren.

Ännu så länge är dessa organoider inte redo för transplantation och enligt forskare inom området kommer det att vara ytterst komplicerat att nå det stadiet. Organoiderna kan istället utnyttjas som modell för att studera organutveckling och sjukdomsförlopp.¹²¹

5.5.1 Gen lagar trasig vävnad

I möss uttrycks proteinet Lin28a vanligtvis bara i stamceller och i embryon i ett tidigt stadium av utvecklingen. Forskare i USA har gjort experiment på vuxna genetiskt modifierade möss som uttrycker Lin28a och kommit fram till att proteinet leder till en ökad förmåga att reparera skadad vävnad. Mössen hade också en ökad hårtillväxt och kunde återbilda avklippta tår.

Lin28a-proteinet hämmar en mikro-RNA-molekyl. Detta hämmar i sin tur celltillväxt men främjar cellmognad. Forskarna kunde också observera att Lin28a påverkar cellens ämnesomsättning. Ett medicinskt användningsområde är just nu inte inom räckhåll.¹²²

5.5.2 Mini-hjärna växer i petriskål

Forskare i Storbritannien har från stamceller lyckats odla fram en vävnad som liknar omogen hjärnbark. Mini-hjärnan är bara 4 millimeter stor och kan användas som en modell för att studera olika sjukdomar. Detta visade forskarna genom att odla en mini-hjärna från hudceller från en patient med den neurologiska sjukdomen mikrocefali. Mikrocefali innebär att patienten har ett mindre huvud eftersom hjärnan inte växer som den ska och därmed innehåller för lite hjärnsubstans. Ofta leder detta till utvecklingsstörning. Hittills har det varit svårt att studera sjukdomen i djurmodeller på grund av skillnader i hjärnutveckling mellan olika organismer.

I jämförelse med mini-hjärnor från friska individer kunde forskarna bland annat observera att det fanns fler utvecklade nervceller i patienter med mikrocefali. Det tyder på att en för tidig utveckling av nervceller kan vara en bakomliggande orsak till sjukdomen.¹²³

5.5.3 Tillverkning och transplantation av artificiell njure

Ett forskarteam i USA har framställt en artificiell njure. De avlägsnade cellerna från en råttnjure och använde det resterande kollagenet som byggnadsställning. Därefter odlade de humana celler på kollagenet. För att njurens funktion skulle återställas korrekt tillfördes två olika typer av celler, endotelceller och neonatala njurceller. Endotelcellerna återställde njurens blodkärllsystem medan de neonatala njurcellerna återställde njurens funktion. För att få rätt cell på rätt plats tillsattes dessa under mycket kontrollerade omständigheter. Efter odling i 12 dagar i en bioreaktor kunde den artificiella njuren transplanteras in i en råtta, där den producerade urin. Funktionen var något sämre än den hos en vanlig råttnjure, vilket forskarna tror beror på att relativt omogna celler användes för att framställa njuren. Forskarna visade även att tekniken att ta bort celler från njuren för att få fram kollagenbyggnadsställningen också fungerar på till exempel njurar från grisar och människor.¹²⁴

5.5.4 Tillverkning av funktionell lever

I en studie beskriver forskare hur en fungerande lever kan tillverkas från inducerade pluripotenta stamceller. Forskarna använde mänskliga stamceller som inducerades för att utvecklas till leverceller. Dessa leverceller organiserade sig själva i tre-dimensionella strukturer när de odlades i närvaro av rätt faktorer och näringslösning. De framodlade strukturerna (som bäst beskrivs som ”knoppar” – liver buds på engelska) transplanterades in i möss som saknar ett immunförsvar. Inom 48 timmar kopplade knopparna ihop sig med blodkärlen och mognade sedan till en vävnad som liknade en vanlig lever. Studien anses vara ett bevis för att metoden att framställa organ från stamceller fungerar, men mycket forskning återstår innan tekniken kan testas på patienter.¹²⁵

5.5.5 Uppföljningsstudie fem år efter transplantation av konstgjord luftstrupe

För fem år sedan fick en 30-årig colombiansk kvinna en ny luftstrupe inopererad sedan delar av hennes egen kollapsat efter komplikationer på grund av tuberkulos. Ett internationellt forskarlag framställde en ny strupe genom att först ta cellvävnad från en donerad mänsklig luftstrupe. Den donerade vävnaden förbehandlades sedan med patientens egna stamceller och epitelceller från friska partier i patientens egen luftstrupe.

Operationen genomfördes utan komplikationer och patienten skrevs ut från sjukhuset efter en vecka. Sex månader efter operationen gjorde ärrvävnad i strupen att den blev trängre, något som orsakade ihållande hosta. Detta behandlades genom att operera in en typ av cylinder (en så kallad stent) för att hålla luftvägarna öppna. Detta håller fortfarande patienten besvärsfri.

Fem år efter operationen har nu forskarna genomfört en uppföljningsstudie av patientens hälsotillstånd. De kunde konstatera att hon lever ett bra liv som inkluderar ett normalt socialt umgänge och ett yrkesliv. Patienten har normal lungfunktion och har inte upplevt några reaktioner mot transplantatet. Forskarna är positiva över resultatet men kommer att jobba vidare för att förhindra ärrbildning vid framtida transplantationer.¹²⁶

5.5.6 Barn fick konstgjord luftstrupe

En treårig flicka fick i april 2013 en konstgjord luftstrupe som hade odlats fram med hjälp av nanofibrer och stamceller från barnets egen benmärg. Barnet var den första personen i världen att få en sådan luftstrupe inopererad. Hon föddes utan luftstrupe och hade tillbringat hela sitt liv vid en neonatal intensivvårdsavdelning. Hon kunde sedan födseln varken andas, tala, svälja, äta eller dricka på egen hand.

Flickan mådde efter operationen bra och kunde andas. Läkarna anser att hon kommer att kunna leva ett vanligt liv så småningom. Den lyckade operationen visar att transplantation av komplexa vävnader som består av artificiellt material och patientens egna stamceller är möjligt.

Transplantationen utfördes vid *Children's Hospital of Illinois* i USA av ett internationellt team. Chefskirurg var Paolo Macciarini som är gästprofessor i regenerativ kirurgi vid Karolinska Institutet. Macciarini har använt metoden tidigare (bland annat på den colombianska kvinnan som beskrivs i referatet ovan) och har räddat livet på fem vuxna patienter med akut behov av en ny luftstrupe.¹²⁷

5.6 Biobanker

5.6.1 *LifeGene* kan återuppta insamling och registrering av prover

LifeGene är ett svenskt projekt där information om hälsa och levnadsvanor samlas in tillsammans med blod- och urinprov. Detta sker med deltagarnas medgivande. Projektet är tänkt att bidra till förbättrad diagnostik, behandling och sjukdomsförebyggande rekommendationer. I december 2011 stoppades projektet av Datainspektionen som ansåg att insamling av personuppgifter för framtida forskning bryter mot personuppgiftslagen.

Efter många turer trädde den 1 december 2013 en tillfällig lag i kraft som tillåter *LifeGene* att återuppta sin verksamhet. Lagen innebär att det införs ett tydligt stöd för statliga universitet och högskolor att behandla personuppgifter i syfte att skapa underlag för olika forskningsprojekt om vad arv och miljö har för betydelse för människors hälsa. Lagen syftar även till att skydda den enskildes personliga integritet.¹²⁸

5.6.2 *EpiHealth* öppnar sin databank för forskning

EpiHealth är ett storskaligt svenskt forskningsprojekt med bas vid Uppsala respektive Lunds universitet. Inom projektet undersöks samspillet mellan livsstilsfaktorer och gener i relation till vanliga folksjukdomar. Hittills har livsstilsfaktorer och gener hos över 10 000 svenskar i åldrarna 45 till 75 år kartlagts. Nu tillgängliggörs materialet för andra forskare med målet att bidra till en individanpassad vård.

Projektets ambition är att på sikt undersöka 300 000 personer. En av de första studierna som planeras är att försöka förstå varför ungefär 25 procent av personer med ett BMI över 30 inte drabbas av diabetes eller förhöjt blodtryck. Enligt detta mått lider personer med ett BMI över 30 av fetma. Liknande studier av befolkningen bedrivs på andra håll i världen, till exempel i Storbritannien (*UK Biobank*), Nederländerna (*LifeLines*) och Estland (*Estonian Genome Center*).¹²⁹

5.6.3 *23andMe* stoppas av USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet

23andMe är ett företag i USA som erbjuder gentester till privatpersoner via internet. Testet går till på så vis att man skickar in ett rör med saliv. Från salivprovet extraheras DNA som sedan analyseras för vissa genetiska förändringar. På så sätt kan man få reda på mer om den personliga härstamningen och vilka risker man har att utveckla vissa sjukdomar. Hittills har en halv miljon människor betalat för att få sitt DNA analyserat av *23andMe*.

I november förbjöd USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet företaget att sälja gentesterna. Myndigheten menade att eftersom gentesterna analyserar risker för olika sjukdomar ska de betraktas och därmed regleras som medicinsk teknik. Efter upprepade uppmaningar till företaget att skicka in en ansökan som styrker gentesterna vetenskapligt stoppades försäljningen. Enligt myndigheten hade *23andMe* inte avslutat och i vissa fall inte ens påbörjat vissa av de studier som krävs. *23andMe* skriver på sin webbsida att företaget avser att samarbeta med myndigheten för att få ett godkännande att fortsätta sälja testerna.¹³⁰

6 Växter

6.1 Växtskadegörare

6.1.1 Bakterien *Bacillus thuringensis* och Bt-grödor

En typ av proteiner (cry-proteiner) som produceras av bakterien *Bacillus thuringensis* (Bt) är giftiga för vissa grupper av insekter. Det finns varianter av proteinet som är giftiga för vissa arter inom insektsordningen coleoptera (skalbaggar) och andra som är giftiga för lepidoptera-arter (fjärilar, malar, mott) eller insekter inom ordningen diptera (flugor och myggor).

Produkter baserade på *B. thuringensis* används som biologiska bekämpningsmedel i ekologisk odling. Bt-produkter används även för att bekämpa myggor. Eftersom ett visst cry-protein bara är skadligt för ett begränsat antal insektsarter, så anses påverkan på icke-målorganismer (de insekter man inte vill bekämpa) bli mycket mindre i jämförelse med kemiska bekämpningsmedel.

Sedan 1996 finns på marknaden grödor som själva producerar cry-proteiner. De grödor som gjorts insektsresistenta med hjälp av gener för cry-protein brukar kallas Bt-grödor och det är framförallt bomull och majs som modifierats med denna typ av gener.

6.1.2 Skillnader i kvalitet mellan obesprutad Bt-majs och besprutad konventionell majs

Insektresistent Bt-majs har odlats i USA sedan 1996. Till största delen rör det sig om fodermajs som förutom att användas som djurfoder bearbetas till mjöl, stärkelse och andra produkter. Nu har forskare undersökt olika aspekter vid odling av sockermajs, den typ av majs som vi människor äter i form av till exempel majskolvar. Forskarna odlade två typer av modifierad sockermajs i fem olika regioner i USA under två säsonger. Förhållandena i de olika regionerna skiljde sig åt med avseende på klimat, tryck från skadedjur och vilka jordbruksmetoder som användes. Den primära skadeinsekten i alla regioner var nattflyet *Helioverpa zea*. Forskarna jämförde bland annat graden av insektsangrepp mellan de modifierade majsplantorna och de omodifierade. Resultaten visade att den insektresistenta majsen klarade sig genomgående bättre än den omodifierade, även i de fall då den sistnämnda besprutades med konventionella bekämpningsmedel. Vid skörd analyserades kolvarna enligt vissa standarder som visar hur stor procent av skörden som är säljbar. Även här klarade sig den insektresistenta majsen generellt bättre än den omodifierade. Den största skillnaden fann man vid ett försök i trakten av New York år 2010. Då höll nära 100 procent av kolvarna från obesprutad Bt-majs så pass hög kvalitet att de gick att sälja. Motsvarande siffra för den konventionella majsen som besprutats åtta gånger med kemiska bekämpningsmedel var 18 procent.¹³¹

6.1.3 Icke-målorganismer

En av de saker som diskuteras när det gäller potentiellt negativa effekter på miljön i samband med odling av genetiskt modifierade växter är grödornas påverkan på så kallade icke-målorganismer (andra organismer än dem man vill bekämpa). Det har under åren publicerats hundratals artiklar på området och i väldigt få fall har man identifierat någon som helst effekt. Nedan följer några exempel.

Honungsbin är viktiga pollinatörer både i naturen och i jordbruket. Det finns en rad vetenskapliga artiklar där man på olika sätt studerat hur bin påverkas av det protein (cry) som produceras av de insektsresistenta *Bt*-grödorna. Dessa studier har inte visat på några negativa effekter.

I en ny studie har forskare särskilt undersökt unga arbetsbin och deras tarmbakterier. I en bikoloni är exponeringen för pollen olika beroende på biets ålder. De unga arbetsbina omvandlar jäst pollen till protein som de sedan matar larverna med. Det är därför troligt att det är de unga arbetsbina som exponeras mest för cry-protein. I studien användes en *Bt*-majs som innehöll tre olika gener för tre olika cry-proteiner. Resultaten visade att pollen från *Bt*-majs inte har någon negativ effekt på vare sig bina eller på de bakterier som lever i binas mag-tarmkanal.¹³²

Guldögonsländor är viktiga rovinsekter som fungerar som biologisk kontroll av skadegörare i många odlingssystem. I en studie publicerad under året utfodrades två växtskadegörare, nifly (*Trichoplusia ni*) och nattfly *Spodoptera frugiperda* med material från *Bt*-växter som tillsammans producerar tre olika cry-proteiner. En art av guldögonsländor (*Chrysoperla rufilabris*) utfodrades med dessa niflyn och nattflyn. Under två generationer studerades bland annat överlevnad och fortplantningsförmåga hos sländan. Resultaten visade inte på några skillnader mellan de sländor som utfodrades med insekter som ätit material från *Bt*-växter och de som utfodrades med insekter som fått icke-modifierat växtmaterial.¹³³

Bomull som är resistent mot skadegöraren brunaktigt knölfly (*Helicoverpa armigera*) har odlats i Kina i över ett decennium. Forskare har under två års tid kontinuerligt samlat in rundmaskar (nematoder) från fält där den insektsresistenta bomullen respektive konventionell bomull odlats i 10 år. Resultaten visade inte på några negativa effekter på rundmaskarna till följd av odling av *Bt*-bomull.¹³⁴

Insektsresistent *Bt*-majs har odlats inom EU sedan 1998. Den sammanlagda arealen som *Bt*-majs odlats på från 1998 och framåt är i storleksordningen 10 miljoner hektar. För ett marknadsgodkännande för odling av denna typ av grödor krävs att de som ansöker om marknadsgodkännande undersöker potentiella effekter på icke-målorganismer.

Nu har spanska forskare genomfört en så kallad metaanalys av resultaten från tretton fältförsök där påverkan på en rad leddjur (insekter, spindeldjur, mångfotingar och kräftdjur) studerats. En metaanalys är en uppsättning statistiska metoder, som används för att sammanfatta resultat från flera oberoende forskningsstudier. Man får då ett större underlag och kan därmed lättare identifiera små skillnader. Resultaten från metaanalysen förstärker de tidigare slutsatserna att *Bt*-majs inte har någon negativ effekt på de undersökta leddjuren i majsekosystemet i södra Europa.¹³⁵

6.1.4 Faktorer som påverkar resistensutveckling i insektspopulationer

Inom en art finns det genetisk variation. Det betyder att det inom en insektspopulation kan finnas individer som är resistenta mot ett visst biologiskt eller kemiskt bekämpningsmedel. Om ett visst bekämpningsmedel används ensidigt kommer andelen insekter som tål bekämpningsmedlet att öka för varje generation och de som är känsliga kommer att minska. Detta kan så småningom leda till att bekämpningsmedlet ifråga kan bli mer eller mindre verkningslöst.

När de insektsresistenta *Bt*-grödorna började odlas var en av frågorna hur snabbt de insekter man avsåg att bekämpa skulle utveckla resistens mot de proteiner (cry) som grödorna producerar. Att de förr eller senare skulle göra det är vad man kan förvänta sig. Nu, 16 år senare och med 400 miljoner hektar *Bt*-grödor odlade har forskarna en bättre vetenskaplig förståelse för hur snabbt insekterna utvecklar resistens och vilka faktorer som spelar in.

Experter på området har sammanställt 77 studier genomförda i åtta länder på fem kontinenter. De hittade fem väldokumenterade fall av resistensutveckling som lett till att *Bt*-grödornas effektivitet som skadedjursbekämpare reducerats, ett i Indien, ett i Sydafrika och tre i USA. Analyserna visade att i sämsta fall har resistensen bara hållit i två till tre år, i bästa fall har *Bt*-grödorna varit effektiva skadedjursbekämpare i över 15 år. Både det bästa och det sämsta utfallet stämmer, enligt forskarna, väl överens med vad man förutspått. De faktorer som gynnar en varaktig effekt av *Bt*-grödorna är i linje med vad man kan förvänta sig utifrån evolutionsteorin, det vill säga de teoretiska förutsägelseerna stämmer väl överens med vad som hänt i praktiken.

De strategier som utvecklats för att fördröja att insekter utvecklar resistens mot *Bt*-grödorna är enligt forskarna en aldrig tidigare skådad förebyggande insats. Detta menar forskarna visar på hur värdefulla *Bt*-grödorna anses vara och att resistensutvecklingen tas på allvar. En av de huvudsakliga strategierna för att fördröja resistensutveckling är att i närheten av odlingarna plantera så kallade refuger av plantor som inte är insektsresistenta. På så vis bevaras en population av känsliga insekter. Logiken bakom detta är att de få insekter som initialt är resistenta med största sannolikhet kommer att para sig med de känsliga insekterna eftersom de är betydligt fler. Om resistensegenskapen är recessiv kommer avkomman att vara känslig mot toxinet och därmed saktas resistensutvecklingen i insektspopulationen ner. Att egenskapen är recessiv innebär att insekten måste ha två resistensanlag för att överleva.

Det kanske mest övertygande exemplet på att refugstrategin fungerar väl kan man enligt forskarna se om man jämför ett område i Indien med sydvästra USA. I detta område i Indien utvecklade den rosa bomullsmalen (*Pectinophora gossypi*) snabbt resistens mot *Bt*-grödorna, men inte i USA. Samma skadedjur, samma gröda, samma cry-protein, men väldigt olika resultat. Anledningen tros vara att i sydvästra USA har det amerikanska Naturvårdsverket (EPA), akademien, företag och Jordbruksdepartementet samarbetat med lantbrukare för att utveckla och genomföra effektiva strategier när det gäller refugplantering. I Indien finns liknande krav på refuger, men bristen på en samverkande infrastruktur gör att efterlevnaden är låg. Detta är dock det enda hittills väldokumenterade fallet av resistensutveckling i Indien, ett land som odlar *Bt*-bomull på stora arealer.

En annan strategi för att fördröja resistensutveckling är att odla *Bt*-grödor som producerar två cry-proteiner som båda är giftiga mot samma insektsarter, men har olika verkningsmekanismer. I de fem väldokumenterade fallen av resistensutveckling rörde det sig om *Bt*-grödor som innehöll en cry-gen som

producerade låga halter av proteinet. Det har även visat sig att grödor med två cry-gener fungerar bäst om de inte odlas i närheten av grödor som bara innehåller en cry-gen. I USA planterades mellan åren 2004 och 2010 grödor med både en och två cry-gener. I Australien byttes de grödor som bara producerade ett cry-protein helt ut mot de som producerar två. Detta tros vara en av anledningarna till att man sett resistensutveckling i USA, men inte i Australien.¹³⁶

6.1.5 Indien presenterar en rapport om *Bt*-bomull

Den insektsresistenta *Bt*-bomullen har funnits på den indiska marknaden sedan 2002. Under 2012 var över 93 procent av den bomull som odlades i Indien *Bt*-bomull¹³⁸. I slutet av 2013 presenterade den indiske jordbruksministern, Sharad Pawar, en rapport som behandlar olika aspekter av odling av *Bt*-bomullen. Studien, som omfattar 2 400 lantbrukare i tre bomulldistrikt, sägs vara den mest omfattande i sitt slag. Vid presentationen av rapporten meddelade ministern att Jordbruksdepartementet redan gett forskare i uppdrag att genomföra en större, landsomfattande studie på samma tema.

Studien visar att *Bt*-bomullen odlas av lantbrukare oberoende av social status. *Bt*-bomullen har odlats mellan sex och nio år i de undersökta distrikten och fungerar väl både i områden med konstbevattning och i de utan. Enligt rapporten har skörden sedan *Bt*-bomullen infördes ökat från 400-500 kg/hektar till 800 - 1000 kg/hektar i områden utan konstbevattning och från 1000-1200 kg/hektar till 2200-2400 kg/hektar i konstbevattnade områden. På nationell nivå har skörden de senaste 10 åren ökat med 40 procent.

Rapporten visar, liksom andra tidigare studier, att odling av *Bt*-bomull lett till en drastisk minskning av bekämpningsmedel mot bomullsmalen (*Helicoverpa armigera*). I de undersökta distrikten var minskningen i snitt 82 procent. Räknat över hela landet har bekämpningsmedel mot bomullsmalen minskat från 9 410 ton aktiv ingrediens per år under 2001-2002 till 222 ton aktiv ingrediens 2011. Innan introduktionen av *Bt*-bomull stod bekämpningsmedel för den största kostnaden för lantbrukarna, idag är den utgiften den minsta.

Den viktigaste drivkraften bakom det snabba och storskaliga införandet av *Bt*-bomull i Indien har enligt rapporten varit lantbrukarna själva. De flesta av de tillfrågade lantbrukarna menade att det var de lantbrukare som var först ut att odla och visa att *Bt*-bomullen fungerade som ledde till den snabba och omfattande spridningen.

Bt-bomullen säljs tillsammans med konventionella bomullsfrön som är avsedda att användas som refugplanteringar. Detta för att fördröja utvecklingen av resistens i populationer av bomullsmalen. Cirka 90 procent av de tillfrågade lantbrukarna använder dock inte utsädet till refugplanteringar. Enligt lantbrukarna själva kastar de bort det konventionella utsädet eller säljer det för en billig penning. Endast några få procent av lantbrukarna planterar refuger, trots att det är ett krav enligt lagstiftningen. I de områden som undersöktes i denna studie har man dock ännu så länge inte noterat att bomullsmalen utvecklat resistens mot *Bt*-bomullen.¹³⁷ Som nämns i referatet innan finns ett väldokumenterat fall av resistensutveckling i Indien.

6.1.6 Kålmalens arvs massa kartlagd

Växter försöker på olika sätt förhindra att bli uppätta till exempel genom ett kemiskt försvar. De producerar helt enkelt ämnen som är giftiga för exempelvis insektslarver. Växtätare å sin sida är ofta anpassade till en specifik grupp av värdväxter vars kemiska försvar inte skadar dem.

Kålmalen (*Plutella xylostella*) är den mest destruktiva skadegöraren på korsblommiga grödor. Den angriper till exempel ekonomiskt viktiga grödor som raps, kål och blomkål. Globalt är kostnaden för skador och bekämpning av malen uppskattningsvis 25-30 miljarder kronor per år. Kålmalen har utvecklat resistens mot alla typer av insekticider. Redan 1990, sex år innan de insektsresistenta grödorna introducerades, utvecklade kålmalen resistens mot cry-proteiner.

Nu har forskare sekvensbestämt kålmalens arvs massa och funnit att denna skadegörare har drygt 18 000 proteinkodande gener, varav 1 412 är unika för kålmalen. Många av dessa gener visade sig vara kopplade till insektens förmåga att känna av och avgifta skadliga ämnen.¹³⁸

6.1.7 Bladmögel från 150 år gammalt växtmaterial analyserat

Få växtskadegörare har påverkat mänskligheten mer än *Phytophthora infestans*, en svampliknande organism (en oomycet) som orsakar bladmögel och brunröta på potatis. Eftersom den liknar en svamp men närmast är släkt med brunalger och kiselalger kallas den ibland för algsvamp.

Algsvampen kom till Belgien 1845 via infekterad potatis från USA och spred sig snabbt till andra delar av Europa. I Irland fick patogenens intåg katastrofala följder. De förstörda potatisskördarna ledde till att uppskattningsvis en miljon människor dog av svält och minst lika många emigrerade.

Algsvampen tros härstamma från Tolucadalen i Mexiko där den infekterar vilda potatissläktingar. Här är också dess genetiska variation som störst. I övriga delar av världen dominerade fram till slutet av 1970-talet en enda variant av algsvampen kallad US-1. Forskare har nu analyserat DNA från 150-170 år gammalt herbariematerial infekterat med algsvampen. Materialet hade samlats in i olika delar av världen mellan åren 1845 och 1896. Detta herbariematerial har forskare nu jämfört med moderna varianter av algsvampen och två närbesläktade arter.

Eftersom US-1 var så vanlig under 1900-talet har man länge trott att det var denna variant av algsvampen som orsakade utbrottet under 1800-talet. Nu har DNA-analyser visat att så inte är fallet. Forskarna har valt att kalla den variant som orsakade 1800-talets epidemi för Herb-1. Den tycks vara utdöd, men kan enligt forskarna finnas kvar på något ställe i världen. Det finns inget i arvs massan hos Herb-1-varianten som tyder på att den skulle ha varit särskilt aggressiv. Den saknar till exempel gener som finns i moderna varianter som lyckats överlista växters försvarmekanismer. Av DNA-analyserna att döma verkar Herb-1 ha varit betydligt beskedligare än de varianter som idag orsakar skador för 10-tals miljarder kronor per år. Troligtvis var det så att de potatissorter som odlades på 1800-talet var mer känsliga för algsvampen än dagens sorter.¹³⁹

6.1.8 Generna som kan rädda vetet från svartrost

Svartrost (*Puccinia graminis*) är en svamp som förekommer över hela världen och infekterar olika typer av sädeslag och vilda gräsarter. Under en del av sin livscykel lever den på unga berberisblad. När sambandet mellan svartrostangripen stråsäd och närheten till bestånd av berberisbuskar upptäcktes lagstiftade många länder om att berberis skulle utrotas.

År 1918 instiftades i Sverige en lag som sa att berberis som växte närmre än 200 meter från en åker skulle utrotas. Senare fick vi en lag om total utrotning, en lag som avskaffades 1994. Anledningen till att lagen avskaffades var att svartrosten inte längre var något problem då växtförädlare tagit fram vetesorter som var motståndskraftiga. Det senaste allvarliga utbrottet i Sverige skedde i början av 1950-talet då en tredjedel av den svenska veteskörden gick förlorad på grund av svartrost.

Berberisbusken har efter det att lagen upphävdes blivit allt vanligare i det svenska landskapet. Det har gynnat den biologiska mångfalden, vilket inkluderar svartrosten. Enligt en avhandling från Sveriges lantbruksuniversitet angrips inte vete av svartrost i Sverige idag. Om en aggressiv variant kommer in kan dock svartrost i vete bli ett stort problem, eftersom alla förutsättningar för en epidemi finns i Sverige.

För snart 15 år sedan identifierades en ny och aggressiv form av svartrost. Eftersom den upptäcktes i Uganda 1999 kallas den Ug99. Sedan dess har Ug99 spridit sig till andra afrikanska länder och förväntas så småningom sprida sig till andra världsdelar. Ug99 anses utgöra ett allvarligt hot mot den globala livsmedelsförsörjningen, eftersom vete står för 20 procent av världens kaloriintag.

Nu har två olika forskargrupper isolerat nya gener som ger motståndskraft mot svartrost. Den ena gruppen isolerade en gen från en vild vetesläkting, bockvetet *Aegilops tauschii*, den andra från det domesticerade enkornsvetet *Triticum monococcum*. Kombinerar dessa två gener ger det vetet motståndskraft mot alla kända varianter av svartrost, inklusive Ug99.¹⁴⁰

6.1.9 Klockan och ljuset styr patogenresistens i ett flertal arter

En grupp forskare har visat att när växtens inre, så kallade cirkadiska, klocka ”går rätt” så har både backtravsplantor (*Arabidopsis thaliana*) och kål (*Brassica oleracea*) optimalt försvar när de attackeras av nifly-larver (*Trichoplusia ni*). Detta försvar förklaras delvis av att glukosinolat-halterna samvarierar med den cirkadiska klockan. På morgonen är glukosinolathalterna som högst för att sedan sjunka under dagen och vara som lägst under natten. Larverna äter av bladen framförallt under dagen. Glukosinolater ger kål den karakteristiska kålsmaken och är dessutom giftiga för många insektsarter. Om klockan ”går fel” eller slutar fungera försämras eller försvinner helt detta försvar. Inte bara kål, utan även sallad, spenat, squash, sötpotatis, morot och blåbär har ett försvar mot nifly-larven som varierar med klockan. Att ha ett cirkadiskt uttryck av försvaret är ett sätt att vara ekonomisk med sina resurser. Om växten kan ”förutse” när ett angrepp kommer så kan försvaret vara redo just då, och sedan ligga på en lägre nivå när riskerna är lägre.¹⁴¹

6.2 Kommersiell odling, godkännanden och fältförsök

6.2.1 Kommersiell odling

Under 2013 odlades genetiskt modifierade grödor (GM-grödor) på 175 miljoner hektar världen över, en ökning med fem miljoner hektar jämfört med 2012. Totalt odlades GM-grödor i 27 länder. De största arealerna odlades i USA, följt av Brasilien, Argentina, Indien, Kanada och Kina.

Genetiskt modifierad soja odlades på 79 procent av den totala sojabönsarealen i världen. Motsvarande siffra för bomull var 70 procent, för majs 32 procent och för raps 24 procent. Övriga GM-växter som odlades kommersiellt under 2013 var squash, papaya, alfalfa, sockerbeta, tomat, poppel och paprika.

En genetiskt modifierad gröda är godkänd för odling inom EU. Det är en majs med beteckningen MON810 som är resistent mot bland annat majsmott. Från MON810 förädlas majsen vidare för att få fram olika sorter för olika klimat etc. I slutet av december 2013 fanns 226 olika majssorter som bygger på MON810 i EU:s gemensamma sortlista över arter av lantbruksväxter. Inom EU odlades den insektsresistenta majsen på 148 013 hektar under 2013, en ökning med cirka 15 procent jämfört med föregående år. Majsen odlades i Spanien, Tjeckien, Portugal, Slovakien och Rumänien. Av de nära 150 000 hektaren, odlades cirka 92 procent i Spanien.¹⁴²

6.2.2 Genetiskt modifierade äggplantor och sockerrör godkända

Under 2013 godkändes fyra insektsresistenta äggplantslinjer för odling i Bangladesh. Äggplantorna som i Asien kallas *Bt-brinjal* har tagits fram av *Bangladesh Agricultural Research Institute*. I januari 2014 distribuerades utsäde ut till 20 lantbrukare i fyra regioner i landet. Detta är första gången GM-äggplanta godkänts för odling och det kommer att bli den första GM-grödan som odlas i Bangladesh. I Indonesien har ett torktolerant sockerrör godkänts för odling. Sockerröret har tagits fram av det statligt ägda företaget *Perkebunan Nusantara XI*.¹⁴³

6.2.3 Fältförsök med det gyllene riset vandaliserat

I början av augusti 2013 vandaliserades ett fältförsök med det gyllene riset vid det internationella risforskningsinstitutet IRRI i Filippinerna. Riset är modifierat så att det bildas betakaroten i kornen. Betakaroten, som är det ämne som gör moroten orange, omvandlas i kroppen till A-vitamin. A-vitaminbrist är ett stort problem i vissa delar av världen och orsakar bland annat blindhet. För att kunna uppskatta de potentiella hälsoeffekterna av det gyllene riset har forskare tidigare studerat hur mycket av betakaroten i riset som i kroppen omvandlas till A-vitamin. Analyserna visade att det gyllene riset är en mycket effektiv källa till A-vitamin. En annan forskargrupp har nyligen visat att det gyllene riset är en lika effektiv A-vitaminkälla som rent betakaroten i olja och bättre än spenat.

Inom EU har i storleksordningen 80 fältförsök, som bedrivits av akademien eller myndigheter, vandaliserats sedan 1997.¹⁴⁴

6.3 Foder- och livsmedelssäkerhet

6.3.1 20 års forskning av oförutsedda förändringar till följd av genetisk modifiering

Att jämföra sammansättningen av olika ämnen i en genetiskt modifierad gröda (GM-gröda) med dess omodifierade motsvarighet har varit en hörnsten i riskbedömningen av GM-grödor i över 20 år. Under denna period har mycket information om förändringar till följd av gentekniska respektive konventionella förädlingsmetoder ackumulerats. I en översiktsartikel diskuterar forskare oförutsedda effekter till följd av genetisk modifiering respektive konventionell växtförädling¹⁴⁶.

När det gäller GM-grödor analyseras i storleksordningen 60-80 olika ämnen som sedan statistiskt jämförs med halterna av dessa ämnen i kontroll- och referensmaterial. De ämnen som analyseras är bland annat fetter, proteiner, kolhydrater, aminosyror, fettsyror, vitaminer, mineraler och anti-nutritionella ämnen.

Analyserna utförs på växtmaterial som odlats i fält. Enligt den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndighetens (EFSA) vägledande dokument ska fältförsök utföras på minst åtta platser, med minst fyra replikat per plats. Om GM-grödan är herbicidtolerant ska både besprutad och obesprutad gröda ingå i analyserna. Kontrollmaterialet ska vara omodifierat men i övrigt så genetiskt lika den GM-gröda som ska testas så mycket som möjligt. Förutom kontrollmaterialet ska sex andra varianter (referenslinjer) av grödan ingå i studierna, med minst tre referenslinjer på varje fält. I länder utanför EU finns inga krav på att referenslinjer ingår i fältförsöken, det räcker att jämföra med information om sammansättningen av olika ämnen i publicerad litteratur eller information i databaser. Inom EU är dessa studier även obligatoriska för växter som tagits fram genom att två redan godkända GM-grödor korsas. I andra delar av världen analyseras de enskilda GM-grödorna, medan sorter där anlag från två eller flera godkända GM-sorter ingår inte behöver analyseras.

Forskning under de senaste 20 åren har visat att konventionella förädlingsmetoder leder till en rad genetiska förändringar. Det rör sig om punktmutationer, där ett baspar ändras till ett annat (till exempel A-T till G-C), men också betydligt större förändringar av arvsmassan. Stora avsnitt av arvsmassan kan till exempel försvinna (deletion), DNA-sekvenser kan tillfogas arvsmassan (insertion) och delar av DNA:t kan vändas om så att en sekvens hamnar i bakvänd ordningsföljd (inversion). Dessutom finns det i de grödor som studerats närmare många hoppande DNA-element (transposoner) som förflyttar sig i arvsmassan. Hamnar en transposon mitt i en gen kan genen inaktiveras.

Vid sådana genetisk modifiering som klassas som GM enligt nuvarande regelverk integreras en DNA-sekvens för en viss genprodukt, vanligtvis ett protein, vilket resulterar i en ny egenskap. Den integrerade DNA-sekvensen och omgivande DNA sekvens bestäms. Detta för att kontrollera att sekvensen integrerats på ett lämpligt ställe, till exempel att den inte har hamnat mitt i en viktig gen. Forskarnas slutsats är att det finns överväldigande bevis för att traditionella förädlingsmetoder skapar fler genetiska förändringar än den teknik som resulterar i en GM-gröda.¹⁴⁵

6.3.2 Metastudie kunde inte påvisa några risker

Hittills har över 30 000 vetenskapliga artiklar som rör säkerhetsaspekter och GM-grödor publicerats. Forskare från Italien har i en översiktsartikel sammanfattat 1783 vetenskapliga artiklar publicerade mellan 2002 och 2012. GM-grödor har enligt forskarna varit föremål för intensiv forskning kring säkerhetsaspekter, något som de menar ofta ignoreras i debatten. Av den anledningen har det skapats en öppen databas där nya forskningsartiklar som rör GM-grödor löpande läggs in.¹⁴⁶

Litteraturen de senaste tio åren har dominerats av forskning som rör biologisk mångfald. Artiklar som redovisar resultat från GM-grödors påverkan på icke-målorganismer (dem man inte vill bekämpa) är många och har visat på små eller inga negativa effekter alls. Naturligtvis påverkar de insektsresistenta grödorna den biologiska mångfalden i så måtto att de skadegörare man vill bekämpa minskar i antal. Detta är dock avsikten med all form av skadedjursbekämpning.

Forskarna diskuterar vidare ett antal brittiska studier som går under namnet *Farm Scale Evaluation*. Dessa har ofta åberopats i debatten som ett bevis för herbicidtoleranta GM-grödors negativa påverkan på den biologiska mångfalden. Forskarna menar att det studierna egentligen visar är att ogräsbekämpningen i fält med herbicidtoleranta grödor i de flesta fall är mer effektiv än bekämpning i konventionella odlingar. Den biologiska mångfalden, i form av ogräs och ogräsfrön på åkern, minskade, vilket i sin tur ledde till att vissa insektsarter på åkern minskade. De sökte helt enkelt sin föda på annat håll när födotillgången i form av ogräs på åkern minskade. Artikelförfattarnas slutsats är att forskningen så här långt inte har kunnat påvisa några betydande risker som är direkt relaterade till GM-grödor.¹⁴⁷

6.3.3 Kan mikro-RNA i ris reglera våra gener?

Mikro-RNA är små RNA-molekyler som reglerar genuttrycket inom både växt- och djurriket. En proteinkodande gen är en ritning för hur ett protein ska se ut. Med genen som mall produceras först ett mRNA som tar sig ut ur cellkärnan till omgivande cytoplasma. Där läses mRNA:t av och översätts till ett protein. När ett mikro-RNA binder till ett mRNA hämmas proteinproduktionen.

År 2012 publicerades en artikel som väckte stor uppmärksamhet i forskarvärlden. I artikeln rapporterade kinesiska forskare att de funnit att en viss sorts mikro-RNA (miR168a) under laboratorieförhållanden kunde stänga av produktionen av ett protein som produceras i leverceller. Proteinet ifråga har till uppgift att reglera halten av ett annat protein som förkortas LDL. LDL brukar, trots att det är livsnödvärdigt, ibland kallas "det onda kolesterolet".

När möss matades med ris sjönk halten av det reglerande proteinet i blodet samtidigt som halten av LDL i blodplasman och halten av mikro-RNA i levern ökade. Det indikerade enligt forskarna att mikro-RNA från växter kan reglera gener i djur.¹⁴⁸

Anledningen till att artikeln blev så uppmärksam var att det vore något av ett paradigmskifte om det efter upprepade försök skulle visa sig stämma. Det skulle i förlängningen innebära att allt vi äter direkt påverkar regleringen av våra gener. Det var så pass häpnadsväckande att den högt rankade tidskriften *Science* tackade nej till att publicera artikeln. Man menade att även om resultaten var intressanta så var de alltför extraordinära och att det var för tidigt att dra några egentliga slutsatser. Idén om att mikro-RNA i djur och växter vi äter reglerar våra gener har till och med fått ett eget namn, *The dietary xenomiR hypothesis* (xeno=främling).

Även om artikeln handlade om mikro-RNA i omodifierat ris används studien i GMO-debatten som ett argument för att grödor som modifierats för att stänga av gener med hjälp av mikro-RNA är riskabla. Eftersom resultaten var så pass häpnadsväckande har andra forskare testat hypotesen. I en studie som publicerades under året utfodrades möss med foder som innehöll två olika halter av ris. Som kontroll användes foder utan växtmaterial.

Mikro-RNA i fodret och i hela riskorn sekvensbestämdes. Liksom de kinesiska forskarna fann dessa forskare att de mikro-RNA som betecknas miR168a respektive miR156a var de rikligast förekommande. Efter det att utfodringsförsöket slutförts sekvensbestämdes mikro-RNA:t i mössens lever och blodplasma. Resultaten visar att vissa prover innehöll risliknande mikro-RNA. Dessa var dock färre än 10 av över 10 miljoner sekvenser och gällde oberoende av om mössen utfodrats med foder som innehöll ris eller inte.

Eftersom man identifierade så pass få risliknande mikro-RNA i mössens lever och plasma och samma typ av mikro-RNA även detekterades i kontrollmössen konstaterar forskarna att det risliknande mikro-RNA som detekterades sannolikt beror på felläsning vid sekvensbestämningen eller kontaminering av proverna.

Som visades i den kinesiska studien ökade även i denna studie halten av LDL-protein bland de möss som fått foder som innehöll 75 procent okokt ris. De kinesiska forskarna förklarade detta med att mi168a från ris hämmat den gen som producerar det protein som reglerar halten av LDL i blodet. I den nya studien ökade halten av LDL-proteinet i mössen trots att forskarna inte kunde påvisa något direkt upptag av mikro-RNA. I prover från de möss som fick en mer balanserad diet (cirka 40 procent ris) kunde forskarna inte påvisa någon ökning av LDL-halten.

Enligt författarna till den nya studien är det troligt att de ökade halterna av LDL beror på fodret. Det är nämligen tidigare känt att halterna av kolesterol i blodet påverkas av sammansättningen av fodret. Den höga andelen ris gör att fodret innehåller lägre halter av fett och proteiner än standardfoder. Det skulle enligt forskarna bakom den nya studien kunna vara så att produktionen av LDL ökade, eftersom intaget av LDL via födan var så pass lågt.¹⁴⁹

I en annan studie som genomfördes av forskare från bland annat *Department of Medicine* i Boston testades xenomiR-hypotesen på människor, möss och honungsbin. Inte heller dessa forskare fann några bevis för att hypotesen stämmer.

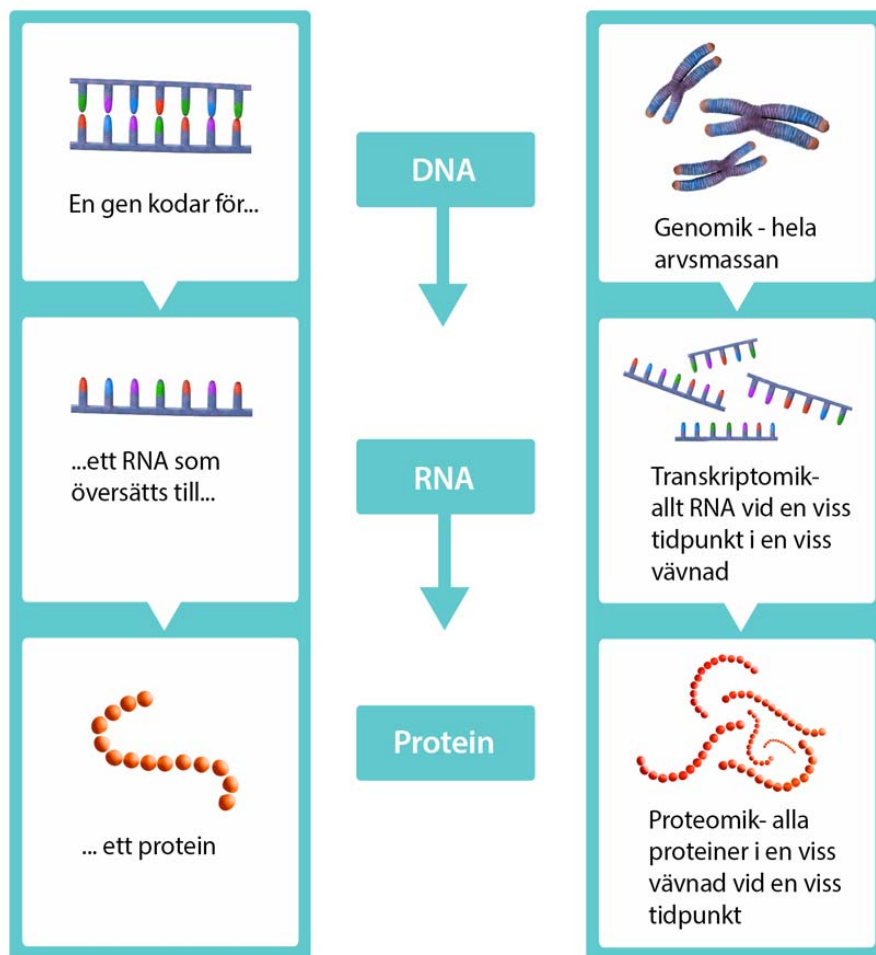
De diskuterar även vad som fordras för att via födan komma upp i den mängd mikro-RNA som krävs för att genuttrycket ska kunna påverkas och presenterar ett tankeexperiment. Anta att en människokropp består av 10 biljoner celler. Tidigare studier har visat att det krävs åtminstone 100 kopior av ett visst mikro-RNA per cell i en människa för att det ska ha någon effekt på genuttrycket.¹⁵⁰ Det innebär att man måste äta 1 670 kg cantaloupe-melon för att komma upp i en nivå av ett visst mikro-RNA (i detta fall mi156a) för att det teoretiskt skulle kunna påverka genuttrycket i kroppen. Beräkningen bygger på att alla mi156a-molekyler förblir intakta genom hela matsmältningskanalen och att alla molekyler tas upp via tarmarna och ut i blodet. Siffran blir i realiteten alltså avsevärt mycket högre än 1 670 kg.¹⁵¹

En tredje studie från forskare vid John Hopkins-institutet i USA har testat hypotesen på makaker utan att finna några bevis för att mikro-RNA i fodret påverkade apornas genreglering.¹⁵²

6.3.4 Större skillnader mellan olika sorter än mellan GMO och icke-GMO

Omiker (från engelskans *omics*) är ett samlingsnamn på en grupp tekniker som blivit allt vanligare under de senaste åren (se figur 3). Transkriptomik innebär att man analyserar alla RNA-molekyler i en viss vävnad vid en viss tidpunkt. Detta visar vilka gener som är aktiva. Proteomik innebär att man analyserar alla proteiner och metabolomik att man analyserar alla metaboliter (molekyler som produceras under ämnesomsättningen, metabolismen).

I en artikel sammanfattas 60 tidigare publicerade studier där forskare använt sig av olika omiker för att jämföra GM-grödor med omodifierade kontrollplantor. Sammantaget visar dessa 60 studier att genetisk modifiering har haft en mindre påverkan på genuttrycket och sammansättning av olika ämnen i växter än vad konventionell förädling har haft. Dessutom spelar miljöfaktorer en betydande roll. Exempel på miljöfaktorer som påverkar genernas aktivitet är var växten odlas, vilket år den odlas och vilka jordbruksmetoder som används. Det flesta studier som analyserades visade på en större skillnad i vilka gener som är aktiva mellan olika sorter av en omodifierad gröda än mellan en modifierad gröda och dess omodifierade kontroll.¹⁵³



Figur 3. Definition av omiker.

6.4 Lagstiftning

6.4.1 Ny genomförandeförordning på plats

Den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndighetens (EFSA) vetenskapliga paneler och kommittéer tar fram vägledande dokument för riskbedömning inom olika områden relaterade till livsmedel och foder. Det finns bland annat en GMO-panel. Den 8 december 2013 trädde en ny genomförandeförordning i kraft, (EU) nr 503/2013 om ansökningar om godkännande av genetiskt modifierade livsmedel och foder i enlighet med förordning (EG) nr 1829/2003. Genomförandeförordningen bygger i stora drag på GMO-panelens vägledande dokument från 2011, men medlemsstaterna och kommissionen har ställt ytterligare krav på den som ansöker om ett marknadsgodkännande.

När två GM-växter korsas på konventionell väg kallas resultatet för en GM-växt med staplade gener. Både de enskilda GM-växterna och korsningsprodukten med staplade gener genomgår en riskbedömning. Det finns dock i EFSA:s vägledande dokument inte några rekommendationer om att DNA-sekvenserna i växter med staplade gener ska sekvensbestämmas. Detta eftersom de enskilda GM-växterna redan analyserats. När det gäller växter med staplade gener räcker det enligt EFSA:s rekommendationer med en så kallad Southern blot för att visa att DNA-sekvenserna inte genomgått några större förändringar.

Genomförandeförordningen ställer utökade nya krav på den molekylära karaktäriseringen av en GM-växt. Anledningen till det nya kravet på sekvensbestämning är att vissa medlemsstater argumenterat att man med Southern blot inte kan upptäcka små förändringar som punktmutationer. EFSA menar att mutationer kan uppstå naturligt i både GM och icke-modifierade växter och att mervärdet av detta nya krav därför är oklart. I genomförandeförordningen finns vidare krav på en rutinmässig 90-dagars utfodringsstudie med GM-växtmaterial på smågnagare. EFSA rekommenderar att det avgörs från fall till fall om denna typ av studie behövs.

I en artikel publicerad under året ifrågasätter forskare från Nederländerna och Skottland det nya kravet. De anser att en utfodringsstudie inte ger något mervärde åt riskbedömningen och att det går stick i stäv med EU:s strävan att reducera antalet försöksdjur. Forskarna menar till exempel att mängden foder som råttorna kan äta är begränsad. Det kan därför vara svårt att komma upp i en mängd som kan visa på potentiellt negativa effekter. De anser att det finns betydligt känsligare metoder för att bedöma eventuella effekter av GM-växter.

Forskningsprojektet GRACE (*GMO Risk Assessment and Communication of Evidence*) inom det sjunde ramprogrammet kommer att genomföra 90-dagars utfodringsstudier med en majs (MON 810) som varit godkänd för odling inom EU i 15 år. Studierna kommer att utföras vid certifierade testlaboratorier och resultaten utvärderas både internt och av externa experter.

EU-kommissionen har också avsatt tre miljoner euro (cirka 27 miljoner kronor) till forskare som ska utföra en cancerstudie på råttor som utfodrats med majsen NK603, en majs som varit godkänd för import till EU sedan 2004. NK603 är den majs som användes i den franska studien som skapade rubriker under 2012 (Se Genteknikens utveckling 2012 och under ”Tidskrift drar tillbaka hårt kritiserad artikel” i denna rapport). Till skillnad mot den franska studien ska denna studie utföras i enlighet med internationella standarder och i nära samarbete med EFSA.¹⁵⁴

6.4.2 EU-tribunalen tvingar kommissionen att agera i ett ärende om odling av en genetiskt modifierad majs

Den 26 september 2013 meddelade EU-tribunalen en dom där man konstaterade att EU-kommissionen underlåtit att reagera på en ansökan om godkännande för odling av den genetiskt modifierade majsen 1507. Ansökan om marknadsgodkännande lämnades in 2001 och den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten (EFSA) har sedan dess lämnat sex positiva yttranden.

Kommissionen är skyldig att följa tribunalens dom och beslutade den 6 november att skicka förslag till beslut om godkännande av majsen till miljöministerrådet. Samtidigt bad kommissionen att få diskutera ärendet vid rådsmötet den 13 december 2013. Ärendet togs dock aldrig upp under detta möte.¹⁵⁵

I januari 2014 antog EU-parlamentet en resolution där man uppmanade ministerrådet att säga nej till kommissionens förslag till beslut att godkänna majsen 1507. Kommissionen uppmanades av parlamentet att inte föreslå eller förnya några tillstånd innan metoderna för riskbedömning av genetiskt modifierade växter signifikant förbättrats.¹⁵⁶ Den 11 februari 2014 röstade ministerrådet om majsen. Då det inte blev en kvalificerad majoritet i omröstningen hänskjuts beslutet till kommissionen.¹⁵⁷

6.4.3 Marknadsgodkännandet av Amflora ogiltigförklaras

Potatis innehåller vanligtvis två typer av stärkelsemolekyler, amylos och amylopektin. Båda är uppbyggda av sockerarten glukos, men medan amylos är en linjär molekyl så är amylopektin förgrenad. Det gör att amylos respektive amylopektin har olika användningsområden inom industrin. Amflora är modifierad så att den innehåller nära 100 procent amylopektin. En ansökan om marknadsgodkännande av Amflora lämnades första gången in av svenska Amylogene AB 1996. Eftersom EU:s medlemsstater vid upprepade tillfällen misslyckades att godkänna eller förkasta kommissionens förslag till beslut godkände kommissionen Amflora 2010. Amflora ägdes då av tyska BASF.

Ungern, Frankrike, Österrike, Polen and Luxemburg har ifrågasatt kommissionen beslut att godkänna potatisen och i december 2013 ogiltigförklarade EU-tribunalen beslutet. Beslutet torde dock inte få någon praktisk betydelse eftersom BASF Plant Science redan i januari 2012 meddelade att man upphör med sin verksamhet i Europa. Vidare har företaget utvecklat modernare sorter med samma egenskaper, vilket gör att Amflorapotatisen med största sannolikhet inte heller kommer att odlas i någon annan del av världen.¹⁵⁸

6.4.4 Nya tekniker i förhållande till klassisk och genteknisk förädling

I en översiktsartikel diskuterar forskare det de kallar ett paradigmskifte i förutsägbar, kunskapsbaserad växtförädling. Det de diskuterar är de nya tekniker som möjliggör riktade förändringar i arvsmassan och integrering av en isolerad gen på en förutbestämd plats i arvsmassan. Exempel på sådana tekniker är TALEN-tekniken och zinkfingernukleas-tekniken. Enligt artikelförfattarna är många växtförädlingsföretag i full gång med att använda dessa tekniker för att utveckla nästa generations förbättrade grödor. Växtförädling bygger på att det finns tillgång till genetisk variation. Historiskt sett har det betytt att man korsat den bästa med den bästa och hoppats på det bästa. Människan har också sedan tidigt 1900-tal och framåt skapat variation genom att utsätta växtmaterial för strålning eller mutagena kemikalier. De senaste 20 åren har dessa tekniker för variation kompletterats med gentekniskt framtagna grödor, det vill säga genetiskt modifierade GM-grödor.

Förädling via korsningar begränsas av tillgången till gener och genvarianter. En önskvärd gen kan till exempel finnas i en vild potatissläkting men att korsa in den i vanlig potatis kan vara mycket komplicerat och ibland helt omöjligt. Den traditionella mutationsförädlingen innebär ett tidskrävande och dyrt arbete för att identifiera växter med intressanta egenskaper. Mutationerna skapas nämligen slumpmässigt över hela arvsmassan så att det först är i efterhand förädlaren kan börja leta efter plantor med intressanta egenskaper. När det gäller genetiskt modifierade växter är, enligt artikelförfattarna, den största begränsningen det regelverk som fodrar så tidskrävande och kostsamma analyser att endast de riktigt stora företagen har råd att ta en gröda till marknaden. Dessutom tar det årtal innan beslut om en ansökan om marknadsgodkännande tas. Det innebär också att det i stort sett bara är de stora, mest inkomstbringande grödorna som förädlas på detta sätt.

Det rigorösa regelverket inom EU har ansetts berättigat delvis på grund av att den tillförda genen integreras slumpmässigt i arvsmassan och att detta antas kunna leda till oförutsedda effekter. Med hjälp av de nya teknikerna för riktade förändringar kan man på förhand bestämma var i arvsmassan genen ska integreras. Enligt forskarna skulle därmed denna upplevda risk minska dramatiskt.

När det gäller att enbart skapa mutationer och inte integrera någon gen är risken för oönskade effekter betydligt lägre om de nya teknikerna används, jämfört med traditionell mutagenes. I en databas över sorter som tagits fram med hjälp av mutagenes finns 3 200 officiellt introducerade sorter av 200 växtarter. I USA har jordbruksdepartementet meddelat att tekniker för riktade förändringar i arvsmassan inte kommer att regleras.¹⁵⁹

6.4.5 Reglering av växter som producerar medicinska eller industriella produkter

Läkemedel som baseras på biologiska molekyler har länge producerats med hjälp av genetiskt modifierade däggdjursceller, jästceller och bakterier. I november 2012 var det 30 år sedan USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet godkände den första produkten som framställts av en genetiskt modifierad organism. Det rörde sig om insulin som producerats av bakterier som modifierats med den humana genen för insulin.

Under de senaste två decennierna har intresset för att använda växter som proteinfabriker stadigt ökat. Sedan den första rapporten om produktion av antikroppar i en växt publicerades 1989 har mer än 1000 vetenskapligt granskade artiklar publicerats om produktion av proteiner för läkemedels- eller vaccintillverkning i genetiskt modifierade växter. De fördelar som nämns i samband med växtproducerade proteiner är bland annat de låga produktionskostnaderna, att materialet är fritt från humana patogener och att växter även kan producera komplexa proteiner, vilket inte alltid är fallet när det gäller mikroorganismer.

I USA godkändes under 2012 det första humana läkemedlet som producerats av en genetiskt modifierad växt. Läkemedlet används vid en ovanlig, ärftlig sjukdom kallad Gauchers sjukdom eller Norrbottensjukan. I Europa fick de första kliniska försöken med antikroppar mot HIV, producerade i tobak, klartecken under 2011. I en artikel i tidskriften *Current Pharmaceutical Design* diskuterar forskare från bland annat John Innes-institutet i Storbritannien modifierade växter som producerar läkemedel, vaccin eller industriella produkter i förhållande till EU:s GMO-lagstiftning. Inom EU är godkännandeprocessen för denna typ av växter densamma som för genetiskt modifierade växter som ska användas som livsmedel eller foder.

När en jordbruksgröda godkänts inom EU kan, teoretiskt sett, vilken lantbrukare som helst odla den. Så skulle inte fallet vara med denna typ av växter. Det troliga är, enligt forskarna, att till exempel ett läkemedelsföretag skulle licensiera ut odlingen till enskilda lantbrukare som odlar växterna under begränsade och kontrollerade former. En kommersiell odling skulle därmed mer likna ett kontrollerat fältförsök.

Säkerhetsåtgärderna vid denna typ av produktion skulle kunna omfatta de åtgärder som redan är redo att genomföras i USA som exempelvis begränsade arealer, inneslutande åtgärder, odlingsfria zoner kring odlingen och att endast lantbrukare med särskilda avtal får odla denna typ av växter.

Enligt forskarna krävs öppenhet och transparens för att utveckla nya regler. De menar vidare att reglerna måste harmoniseras över hela världen för att konkurrens ska kunna ske på lika villkor. De föreslår bland annat ändringar av EU:s direktiv om avsiktlig utsättning i miljön så att växter som producerar medicinska eller industriella produkter inte behöver godkännas för användning som livsmedel och foder.

Enligt forskarna skulle cirka 6 500 hektar av färgtistel räcka för att producera allt insulin som efterfrågas i världen. I snitt är kostnaderna för ett marknadsgodkännande inom EU 60-90 miljoner kronor, i USA är kostnaden 6,5 - 13 miljoner kronor. Artikelförfattarna menar att detta gör att EU halkar efter när det gäller den här typen av innovationer.¹⁶⁰

6.5 Kartlagda arvsmassor - växter

6.5.1 Granens arvsmassa kartlagd

Barrträd är en ekologiskt och ekonomiskt viktig grupp av träd. I Sverige är granen den ekonomiskt viktigaste växten. Nu har ett forskarlag med svenska forskare i spetsen kartlagt granens arvsmassa som består av nästan 20 miljarder DNA-byggstenar (A, T, C, G). Det är nästan sju gånger så många som i den mänskliga arvsmassan och gör grangenomet till den största arvsmassan som någonsin kartlagts. Antalet gener som kodar för proteiner är dock inte så många fler än de som finns i människans arvsmassa. Förutom att granens arvsmassa är stor så är den också mycket komplex. Den innehåller till exempel många så kallade pseudogener, små bitar av befintliga gener. Dessutom innehåller granens genom många transposoner, det vill säga DNA-fragment som hoppar runt i arvsmassan. Kartläggningen av granens arvsmassa är viktig. Inte minst för att den lägger grunden för en mer riktad och snabbare skogsförädling än vad som hittills varit möjlig.¹⁶¹ Ytterligare två barrträd har kartlagts under året, vitgran (*Picea glauca*) och en amerikansk tall (*Pinus taeda*).¹⁶²

6.5.2 Genen som ger gröna kakaofrukt

Målet för kakaoförädlare är att få fram träd som ger stora skördar och bönor som smakar gott. Kakaofrukt kan vara röda eller gröna. De gröna frukterna anses ge godare kakao. Redan 2011 publicerades DNA-sekvensen av kakaoträdets arvsmassa. Den gången var det sorten Criollo som analyserades.¹⁶³ Nu har en annan forskargrupp sekvensbestämt sorten Matina. Med hjälp av de kartlagda arvsmassorna har forskarna bland annat funnit den gen som troligen ger upphov till gröna eller röda frukter. Om genen producerar mycket RNA så blir det en röd frukt. Producerar den lite RNA blir frukten grön. Informationen om kakaoträdets arvsmassa gör att växtförädlarna kan se om de sorter de tar fram har anlag för till exempel gröna eller röda frukter långt innan träden är så stora att de ger frukt.¹⁶⁴

6.5.3 Den heliga lotusblommans arvsmassa kartlagd

Den indiska lotusen (*Nelumbo nucifera*) är en vattenväxt som anses helig både inom buddismen och inom hinduismen. Utseendemässigt liknar den näckrosväxterna, men är inte släkt med dem. I Asien har lotusen odlats under 1000-tals år och alla delar av plantan kan användas som föda eller som örtmedicin.

Lotusblomman har många unika biologiska egenskaper. Den har till exempel en oöverträffad självrenande förmåga. Vax utsöndras och kristalliseras på bladytan. Detta i kombination med de mycket små utskotten på bladets yta gör att vattendroppar lätt glider över ytan och avlägsnar smuts. Denna så kallade lotuseffekt har stått modell för bland annat självrenande färg för husfasader.

En annan unik egenskap är dess långlivade frön. Man har hittat levande frön som är närmare 1 300 år gamla. Nu när lotusens arvsmassa sekvensbestämts öppnar sig stora möjligheter att få svar på frågan hur de kommer sig att fröna är så långlivade. Enligt forskarna tyder resultaten på att lotusblomman har ett mycket effektivt system att laga skador på sitt DNA, något de kommer att studera närmare. Detta kan i sin tur eventuellt vara av intresse inom den medicinska forskningen.¹⁶⁵

6.5.4 Sockerbetans arvsmassa sekvensbestämd

Under de 200 år som förädlingen av sockerbeta har pågått, har sockerhalten i själva betan ökat från 8 procent till 18 procent. Sockerbeta utgör 30 procent av världens sockerproduktion. Under 2013 sekvensbestämde arvsmassan hos den vilda strandbetan, som sockerbeta härstammar från, sju sorter av sockerbeta och spenat. Spenat är en helt annan art än beta, men båda arterna tillhör familjen mållväxter. Det här är första gången som arter inom mållväxtfamiljen sekvenserats. Jämförelser mellan betans arvsmassa och till exempel tomatens, sojabönans och backtravens arvsmassor visar att betan tillhör den äldsta linjen av dessa arter.¹⁶⁶

6.5.5 Arvsmassan hos mosobambun är bestämd

Bambu är ett gräs som efter en lång vegetativ fas blommar. I en studie har forskare kartlagt arvsmassan hos mosobambun (*Phyllostachys heterocyclus*). Mosobambun är av stort ekologiskt, kulturellt och ekonomiskt värde i Asien. Med hjälp av bambuns DNA-sekvens fick forskarna en inblick i hur till exempel blomningen hos bambu styrs.¹⁶⁷

6.5.6 Arvsmassan hos tomat och fem vilda släktingar

Arvsmassan hos tomat och fem vilda släktingar har kartlagts och jämförts med syftet att bättre förstå hur domesticeringen och evolutionen av tomat och dess släktingar har påverkat arvsmassan.¹⁶⁸

Tomatförädlare brukar använda vilda släktingar för att korsa in nya egenskaper. Alla sekvenser jämfördes med det tidigare sekvensbestämda tomatgenomet (var. Heinz).¹⁶⁹ De fem vilda tomaterna valdes ut för att de hade så pass olika egenskaper. På så sätt kunde forskarna jämföra hur anpassning till olika förhållanden (vilda arter) och hur domesticeringen (odlade arter) har påverkat arvsmassan.¹⁷⁰

6.5.7 Oljepalmens transkriptom och oljeinnehåll

Från oljepalmen (*Elaeis guineensis*) fås bland annat två oljor som utvinns ur mesokarpen (fruktköttet) respektive endospermet (frövitån, där fröets näring lagras). Oljan från mesokarpen består framförallt av fettsyrorna palmitinsyra och oljesyra, medan oljan i endospermet i huvudsak består av laurinsyra.

Forskare har visat hur de olika typerna av olja varierar i olika delar av oljepalmens frukter och över tid. Parallellt studerades transkriptomen, allt RNA i olika vävnader vid olika tidpunkter. Genom att kombinera resultaten kunde forskarna börja nysta i hur fettsyrsyntesen regleras i de olika vävnaderna vid de olika tidpunkterna hos oljepalm.¹⁷¹ En annan forskargrupp har identifierat en gen som har betydelse för oljekvalitén i mesokarpen. Genen kodar för ett lipas, ett enzym som bryter ner fett till fria fettsyror.¹⁷²

6.5.8 En ledtråd till hur växter gick från att vara korsbefruktade till självbefruktande

Genom att kartlägga genomen hos två olika arter av lomme har forskarna kunnat jämföra den självbefruktande *Capsella rubella* med den korsbefruktande *Capsella grandiflora* för att hitta ledtrådar till hur självbefruktning hos växter kan ha uppstått. Forskarna såg en tydlig skillnad i genuttrycket av gener som är relevanta för blomningen.¹⁷³

6.5.9 Andra växter vars arvsmassor har blivit kartlagda

Under året har tre arter inom släktet *Prunus* blivit kartlagda: persika¹⁷⁴, söt- och bittermandel och körsbär.¹⁷⁵ Ytterligare ett fruktträd har blivit kartlagt, apelsin,¹⁷⁶ liksom kiwibusken.¹⁷⁷ Dessutom har gummiträdets arvs massa kartlagt.¹⁷⁸ Bland grödorna har exempelvis arvs massan hos kikärt,¹⁷⁹ och chilipeppar¹⁸⁰ liksom vetets vilda släkting *Aegilops tauschii* kartlagt.¹⁸¹

6.6 Övrig forskning och utveckling

6.6.1 Den första genetiskt modifierade växten fyller 30 år

Den första organism som genetiskt modifierades var bakterien *E.coli*. Resultaten publicerades 1973. Sju år senare, 1980, lyckades forskare för första gången modifiera en mus. I maj 1983 publicerades så den första vetenskapliga artikeln som beskrev hur man kan genetiskt modifiera en växt. Samma år publicerades ytterligare tre artiklar som visade att det var möjligt.

6.6.2 Näringsrikare tomater med längre hållbarhet

Ett stort problem för odlare och dagligvaruhandeln är att stora kvantiteter frukt och grönsaker går till spillo. Globalt rör det sig enligt FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO) om i storleksordningen 50 procent av de skördade frukterna och grönsakerna. För att förlänga tomaters hållbarhet skördas de ofta omogna. Före försäljning kan mognadsprocessen påskyndas med hjälp av växthormonet etylen. Denna process gör dock att tomaterna förlorar smak.

För några år sedan modifierades en tomat så att den producerar höga halter av antocyaniner. Antocyaniner är växtpigment som ger bär och blommor röda, lila och blå nyanser. De fungerar också som antioxidanter och anses vara bra för hälsan. Nu har de modifierade tomaterna analyserats lite närmare. Det visade sig bland annat att de har betydligt längre hållbarhet. Själva mognadsprocessen var densamma i modifierade respektive omodifierade tomater, men den process som leder till att frukten blir övermogen och ruttnar var långsammare i de modifierade tomaterna. I snitt är hållbarheten för tomater 21 dagar, de modifierade höll sig fasta och fina i 48 dagar. De modifierade tomaterna visade sig även vara mindre känsliga för angrepp av svampen *Botrytis cinerea*.¹⁸²

6.6.3 Produktion av omega-3-fettsyror i oljedådrans frön

Fisk är den huvudsakliga källan till de riktigt långa, fleromättade omega-3-fettsyrorna eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA). De höga halterna av dessa fettsyror i vissa fiskarter beror till stor del på fiskarnas intag av plankton som syntetiserar dessa ämnen.

I fiskolja finns i storleksordningen 18 procent EPA och 12 procent DHA. I en översiktsartikel publicerad 2009 diskuterades möjligheten att nå dessa nivåer i fröolja. Enligt artikelförfattarna kan växter fås att producera 18 procent EPA i sin fröolja, medan en ökning av DHA till 12 procent i oljan skulle vara betydligt svårare och beskrevs som en stor utmaning.¹⁸³ Tre år senare (2012) lyckades forskare modifiera backtrav så att fröna producerade upp till 15 procent DHA.¹⁸⁴

Backtrav fungerar enbart som en modellväxt inom forskningen, men nu har forskare modifierat den gamla kulturväxten oljedådra (*Camelina sativa*). Två linjer av oljedådran har tagits fram, en som producerar 31 procent EPA i sin fröolja och en som producerar 12 procent EPA och 14 procent DHA.

Den ökade efterfrågan av dessa fettsyror, inte minst från fiskfoderindustrin, leder till utfiskning. I det sammanhanget menar forskarna att produktion av EPA och DHA i växter, som till exempel oljedådra, skulle vara ett mer hållbart alternativ.¹⁸⁵

6.6.4 Studie av konsumenters syn på GM-grödor

I en så kallad metastudie, där resultaten från över 1 600 frågor i 241 olika studier i 58 regioner vägts samman har svenska forskare visat att konsumenter inom EU inte är så negativa till livsmedel från genetiskt modifierade grödor som man tidigare trott.

Det finns länder inom EU där man är mycket negativ, som Danmark och Rumänien, men det vägs upp av länder som Spanien och Nederländerna där man är mer positiv. Länder utanför EU med signifikant mer positiv syn än genomsnittet är till exempel Uganda, Kanada, Kina, USA och Indien. De mest negativa konsumenterna utanför EU återfinns enligt studien i Norge.

Studien bekräftar tidigare slutsatser om hur frågornas formulering och sammanhanget kan påverka svaren. De frågor som ställts om bioteknik och genteknik i enkäter inom EU har haft en negativ klang och oftare frågat om risker eller moraliska och etiska aspekter. Det har enligt forskarna med stor sannolikhet påverkat svaren i negativ riktning. Studien har utförts inom det svenska, tvärvetenskapliga projektet MistraBiotech.¹⁸⁶

6.6.5 Ris med effektivare kväveanvändning

Företaget *Arcadia Biosciences* har modifierat en rad växter så att de använder kväve effektivare och därför behöver mindre mängd kvävegödsel. Nu har företaget i samarbete med *African Agricultural Technology Foundation* och det internationella centret för tropiskt jordbruk (CIAT) slutfört ett två år långt fältförsök med ris. Försöken genomfördes vid CIAT i Colombia.

Resultaten visade att det modifierade riset producerade betydligt högre skörd när cirka 50 procent av en normal kvävegiva användes. Första året producerade det genmodifierade riset 22 procent mer än kontrollen och år två 30 procent mer.¹⁸⁷

6.6.6 Naturläkemedel innehåller inte alltid vad som utlovas på förpackningen

Kanadensiska forskare har med hjälp av DNA-analyser kunnat konstatera att vad som finns i naturläkemedel inte alltid motsvarar märkningen på förpackningen. En majoritet av de 44 naturläkemedel som testades höll inte måttet.

Fyrtioåtta procent innehöll visserligen den växt som angavs på förpackningen, men många av dessa preparat innehöll även växtarter som inte deklarerats. I en tredjedel av fallen var den produkt som angavs på innehållsförteckningen utbytt mot en annan växtart.

I en produkt var exempelvis johannesört utbytt mot *Senna alexandrina*, en ärtväxt som traditionellt används som laxeringsmedel. Används den under längre tid kan det ge bieffekter som kronisk diarré och tjocktarms- och leverskador. Det fanns också fall där alfalfa såldes som preparat från det kinesiska tempelträdet *Ginkgo biloba*.

Andra preparat var kontaminerade med flikpartenium (*Parthenium hysterophorus*), en ört som traditionellt används mot bland annat feber och migrän, men även kan ge negativa effekter som andnöd, utslag, svullnader och blödningar. Dessutom reagerar ämnen i flikpartenium med en rad olika receptbelagda läkemedel och vissa typer av värktabletter, exempelvis aspirin.

Många preparat innehöll utfyllnadsmedel som inte stod med i innehållsförteckningen. Det rörde sig om ris, sojaböna och olika gräsarter som exempelvis vete. Dessa växtarter kan ge allergiska reaktioner och den som är glutenintolerant bör inte äta produkter som innehåller vete.¹⁸⁸ Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) utgör den här typen av falsk varudeklaration en fara för konsumenterna.

6.6.7 Tidskrift drar tillbaka hårt kritiserad artikel

I september 2012 publicerades en vetenskaplig artikel där forskarnas slutsats var att en typ av herbicidtolerant majs (NK603) och den herbicid majsen är tolerant mot (glyfosat) bland annat leder till att råttor utvecklar tumörer och dör en för tidig död. Ungefär samtidigt gav huvudförfattaren till artikeln, Gilles-Eric Séralini, ut boken *Tous Cobayes!* (ungefär Vi är alla försöksdjur) och lanserade dokumentärfilmen *Tous Cobayes?* i Frankrike. Samma dag som presskonferensen hölls skickade den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten (EFSA) ut ett pressmeddelande om att myndigheten skulle granska artikeln. EU-kommissionen underrättades och vid EFSA bildades en så kallad *Emergency Task Force*. Majsen NK603 godkändes i USA år 2000 och har ett marknadsgodkännande för import till EU sedan 2004.

Slutsatsen från EFSA och de sex medlemsstaterna som själva analyserat artikeln var att det fanns allvarliga brister i bland annat försöksdesign och presentation och tolkning av data. Försöksresultaten gav inte stöd för de slutsatser som författarna drog. Sex franska akademier yttrade sig kritiskt och EUSJA (*European Union of Science Journalists Associations*) ansåg i ett yttrande att de manipulerats av de franska forskarna. Utomeuropeiska länder som granskat artikeln som till exempel Australien/Nya Zeeland, Kanada och USA kom till samma slutsats som EFSA. Även djurrättsorganisationen BUAV yttrade sig kritiskt.

Den tidskrift som råtstudien publicerades i, *Food and Chemical Toxicology*, gav i sitt novembernummer 2012 utrymme åt andra forskare och organisationer att lämna synpunkter på studien. Bland annat uttalade sig *The European Society of Toxicologic Pathology* mycket kritiskt. Efter det att tidskriften, utan resultat, försökt förmå forskarna att dra tillbaka sin artikel, drog tidskriften i slutet av året själva tillbaka den.¹⁸⁹

EU-kommissionen avsatte under 2013 tre miljoner euro (cirka 27 miljoner kronor) till forskare som ska utföra en cancerstudie på råttor som utfodrats med majsen NK603. Till skillnad mot den franska studien ska experimenten utföras i enlighet med internationella standarder och i nära samarbete med EFSA.¹⁹⁰

6.6.8 Mer än 2000 gener hos vit lupin påverkas av låg fosfathalt i jorden

Fosfor är ett livsnödvändigt grundämne för alla levande varelser. Det ingår som byggstenar i arvmassan och cellmembranen och har betydelse för kommunikationen mellan celler. Växter tar upp fosfor via rötterna och då i form av ortofosfat. Ofta är det svårt för växterna att ta upp fosfaten då den kan var hårt bunden till jordpartiklar. Fosfat är en ändlig resurs, som beräknas ta slut om 50 år.

Vit lupin (*Lupinus albus*) har utvecklat en unik förmåga att klara av att växa på jordar med lågt ortofosfatinnehåll. De har till exempel speciella rötter som är särskilt effektiva på att lösa ut och ta upp ortofosfat. Forskare har nu studerat arvmassan hos lupin och hittat 2 128 gener som har ett förändrat genuttryck vid låg tillgång på fosfat.¹⁹¹

6.6.9 Hur växternas stamceller förblir stamceller

Stamceller är ospecialiserade celler som kan utvecklas till alla typer av celler som finns i en organism. Växternas stamceller finns i rot- och skottspetsar i områden som kallas meristem. För att plantan ska fortsätta växa måste det hela tiden finnas ett antal stamceller kvar som kan utvecklas till exempelvis nya blad.

Nu har tyska forskare visat att det är ett så kallat mikro-RNA som förhindrar att alla stamceller omvandlas till andra celltyper. Mikro-RNA är små RNA-molekyler som inte beskriver något protein som de större mRNA-molekylerna gör. Istället förhindrar de att det bildas protein. Eftersom mikro-RNA-molekylerna är så små kan de förflytta sig från en växtcell till en annan.

Forskare har tidigare visat att ett visst mikro-RNA talar om för stamcellerna att de ska specialisera sig. Detta mikro-RNA måste dock neutraliseras i de delar av växten där stamcellerna måste bevaras. Det de tyska forskarna kommit fram till att det är en annan typ av mikro-RNA som sköter den uppgiften, det vill säga ser till att vissa celler håller sig till stamcellsstadiet. Dessa mikro-RNA produceras enbart i ett visst cellager (epidermis) i rot- och skottspetsar.¹⁹²

6.6.10 Forskare beskriver hur potatisen kan börja bilda knölar redan i april

Ett internationellt forskarlag har identifierat den genetiska mekanism som gör att potatis kan bilda knölar även på nordligare breddgrader där dagarna är långa under odlingsäsongen. Den vilda potatis, som den odlade potatisen härstammar ifrån, kommer ursprungligen från Anderna i Sydamerika. I sitt naturliga tillstånd producerar potatisen knölar när dagarna är relativt korta. Det betyder att om den vilda potatisen odlades i Sverige skulle den börja bilda knölar först under hösten.

Vissa moderna potatissorter kan börja bilda knölar redan i april och det är bakgrunden till detta som nu studerats. Forskarna beskriver olika mutationer i de gener som reglerar knölbildningen. Beroende på kombinationen av olika genvarianter kan de moderna potatissorterna vara antingen tidiga, sena eller något mittemellan.¹⁹³

7 Referenser

- ¹ The Human Microbiome Project, <http://commonfund.nih.gov/hmp/index>; Yatsunen et al, *Nature* 486:222 (2012)
- ² Leah Eisenstadt, A new phase for the microbiome, BroadMinded Blog, Broad Institute/Boston 6 nov 2013
- ³ Hannah Stower, *Nature Reviews Genetics* 14:80 (2013)
- ⁴ Findley et al, *Nature* 498:367 (2013)
- ⁵ David et al, *Nature*, advanced online publication 11 dec 2013, doi:10.1038/nature12820
- ⁶ Hsiao et al, *Cell* 155:1451 (2013); Gilbert et al, *Cell* 155:1446 (2013)
- ⁷ My Microbes - <http://my.microbes.eu/index.cgi>; uBiome <http://ubiome.com/pages/buynow>
- ⁸ The Earth Microbiome Project, www.earthmicrobiome.org; Jansson et al, *Nature* 494:40 (2013)
- ⁹ Mason et al, *ISME Journal* 6:298 (2012)
- ¹⁰ Roger East, *Nature* 501:S18 (2013)
- ¹¹ Zolla et al, *Applied Soil Ecology* 68:1 (2013)
- ¹² Brown et al, Microbiome mining: Panda conservation and biofuels, 246th National Meeting & Exposition of the American Chemical Society (ACS), sep 2013; *The Economist*, Panda poop power, 14 sep 2013
- ¹³ Hwang et al., *ACS Synthetic Biology*, online publishing 2 okt 2013, doi 10.1021/sb40077j
- ¹⁴ Subramanian et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:2419 (2013)
- ¹⁵ Wang et al, *Cell* 153:910 (2013)
- ¹⁶ Li et al, *Nature Biotechnology* 31:681 (2013)
- ¹⁷ Hwang et al, *Nature Biotechnology* 31:227 (2013)
- ¹⁸ Jiang et al, *Nature Biotechnology* 31:816 (2013)
- ¹⁹ Gratz et al, *Genetics* 194:1029 (2013)
- ²⁰ DiCarlo et al, *Nucleic Acid Res.* 41:4336 (2013)
- ²¹ Friedland et al, *Nature Methods* 10:741 (2013)
- ²² Shan et al, *Nature Biotechnology* 31:686 (2013); Nekrasov et al, *Nature Biotechnology* 31:691 (2013); Li et al, *Nature Biotechnology* 31:688 (2013); Mao et al, *Molecular Plant* 6:2008 (2013); Jiang et al, *Nucleic Acid Research* 41:e188 (2013); Feng et al, *Cell Research* 23:1229 (2013); Xie & Yang *Molecular Plant* 6:1975 (2013); Miao et al, *Cell Research* 23:1233 (2013); Belhaj et al, *Plant Methods* 9:39 (2013); Mao et al, *Molecular Plant* 6:2008 (2013)
- ²³ Cong et al, *Science* 339:819 (2013); Mali et al, *Science* 339:823 (2013)
- ²⁴ Guell et al, *Nucleic Acids Res* 41:9049 (2013)
- ²⁵ Hsu et al, *Nature Biotechnology* 31:827 (2013); <http://www.genome-engineering.org/crispr/>
- ²⁶ Helen Shen, CRISPR technology leaps from lab to industry, *Nature News*, 3 dec 2013
- ²⁷ Isabel Lokody, *Nature Reviews Genetics* 15:63 (2014)
- ²⁸ Ebina et al, *Nature Scientific Reports* 3:2510 (2013)
- ²⁹ Schwank et al, *Cell Stem Cell* 13:653 (2013)
- ³⁰ Auer et al, *Genome Res.* 24:124 (2014); Sung et al, *Genome Res.* 14:125 (2014); Hruscha et al, *Development* 140:4982 (2013)
- ³¹ Grossman et al, *Cell* 152:703 (2013)
- ³² Kamberov et al, *Cell* 152:691 (2013)
- ³³ The *E. coli* long-term experimental evolution project site (<http://myxo.css.msu.edu/ecoli>, <http://myxo.css.msu.edu/ecoli/Timeline.html>; Elizabeth Pennisi, *Science* 342:790 (2013); Wisner et al, *Science Express* 10.1126/science.1243357 (2013); Barrick & Lenski, *Nature Genetics* 14:827 (2013); Wielgross et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:222 (2013)
- ³⁴ Husnik et al, *Cell* 153:1567 (2013)
- ³⁵ Elizabeth Pennisi, *Science* 341:226 (2013); Philippe et al, *Science* 341:281 (2013)
- ³⁶ Amemiya et al, *Nature* 496:311 (2013)
- ³⁷ Orlando et al, *Nature* 499:74 (2013)
- ³⁸ Seim et al, *Nature Communication* 4:2212 (2013); Zhang et al., *Science* 339:456 (2013)
- ³⁹ Seim et al, *Nature Commun* 4:2212 (2013); Zhang et al, *Science* 339:456 (2013); Koubínová et al, *Front Zool* 10:48 (2013)
- ⁴⁰ Seim et al, *Nature Communication* 4:2212 (2013); Zhang et al, *Science* 339:456 (2013)
- ⁴¹ Axelsson et al, *Nature* 495:360 (2013); Barsh & Andersson, *Nature* 495:325 (2013)
- ⁴² Fu et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America* 110:2223 (2013)
- ⁴³ Birney & Pritchard, *Nature* 505:32 (2014); Prüfer et al, *Nature* 505:43 (2014)
- ⁴⁴ Raghavan et al, *Nature* 505:87 (2013)
- ⁴⁵ Caroline Ash, *Science* 342:1415 (2013); Keith Adams, *Science* 342:1456 (2013); Amborella Genome Project, *Science* 342:1241089 (2013); Chamala et al, *Science* 342:1516 (2013); Rice et al, *Science* 342:1468 (2013)

- ⁴⁶ Luke Alphey, *Annual Reviews of Entomology* 59:205 (2014); Wang & Jacobs-Lorena, *Trends in Biotechnology* 31:185 (2013)
- ⁴⁷ Harris et al, *Nature Biotechnology* 30:828 (2012)
- ⁴⁸ Lacroix et al, *PLoS ONE* 7: e2771 (2012)
- ⁴⁹ Brazil tests GM mosquitoes to fight Dengue, *Nature News* (11 April 2012)
- ⁵⁰ Oxitec Newsletter, dec 2013
- ⁵¹ DeGennaro et al, *Nature* 498:487 (2013)
- ⁵² Nene et al, *Science* 316:1718 (2007)
- ⁵³ Aryan et al, *PLoS ONE* 8(3):e60082 (2013)
- ⁵⁴ Smidler et al, *PLoS ONE* 8(8):e74511 (2013)
- ⁵⁵ Takasu et al, *PLoS ONE* 8(9):e73458 (2013)
- ⁵⁶ Pressmeddelande, Oxitec 4 sep 2013, Oxitec's olive fly strain could become first GM insect to undergo field evaluation in the EU; Margaritopoulos et al, *Pest Management Science* 64:900 (2008)
- ⁵⁷ Iizuka et al, *Advanced Functional Materials* 23:5232 (2013)
- ⁵⁸ Självlysande bröllopsklänningar: <http://www.ecouterre.com/transgenic-silkworms-spin-fluorescent-silk-for-glow-in-the-dark-wedding-dress/yumi-katsura-fluorescent-silkworm-3/>
- ⁵⁹ GloFish: <http://www.glofish.com/>
- ⁶⁰ Cho et al, *Nature Communications* 4:2433 (2013)
- ⁶¹ Vonk et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:20651 (2013)
- ⁶² Castoe et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110: 20645 (2013)
- ⁶³ Cao et al, *Nature Communications* 4:2602 (2013)
- ⁶⁴ Yim et al, *Nature Genetics* 46:88 (2014); Zhou et al, *Nature Communications* 4:2708 (2013)
- ⁶⁵ Abramyan et al, *Genome Biology* 14:R28 (2013)
- ⁶⁶ Wan et al, *Cell Research* 23:1254 (2013)
- ⁶⁷ Li et al, *Nature* 463:311 (2010)
- ⁶⁸ Zhao et al, *Nature Genetics* 45:67 (2013)
- ⁶⁹ Prado-Martinez et al, *Nature* 499:471 (2013)
- ⁷⁰ Burger & Palmeri, *Journal of Heredity* doi:10.1093/jhered/est005 (2013)
- ⁷¹ Dong et al, *Nature Biotechnology* 31:135 (2013); Li et al, *Nature Genetics* 45:1431 (2013)
- ⁷² Schartl et al, *Nature Genetics* 45:567 (2013); Smith et al, *Nature Genetics* 45:415 (2013)
- ⁷³ McManaman et al, *The Journal of Lipid Research*, 54:1436 (2012)
- ⁷⁴ Karra et al, *The Journal of Clinical Investigation* 123:3539 (2013)
- ⁷⁵ Asai et al, *Science* 341:275 (2013)
- ⁷⁶ Zeeland et al, *Molecular Psychiatry*, advance online publication 3 sep 2013, doi: 10.1038/mp.2013.91
- ⁷⁷ Lavebratt et al, *Molecular Psychiatry*, advanced online publication 5 mar 2013 doi:10.1038/mp.2013.11; Pressmeddelande, 5 mar 2013 <http://news.cision.com/se/karolinska-institutet/r/ny-genvariant-kan-forklara-psykos-vid-bipolar-sjukdom,c9377827>
- ⁷⁸ Larsson et al, *The British Journal of Psychiatry* 202:1 (2013)
- ⁷⁹ Kähler et al, *Nature Genetics* 45, 1150 (2013)
- ⁸⁰ Lencz et al, *Nature Communications*, open online publication 19 nov 2013, doi:10.1038/ncomms3739
- ⁸¹ Suh et al, *Neuron* 80:385 (2013)
- ⁸² Krajagopalan et al, *The New England Journal of Medicine* 369:1565 (2013)
- ⁸³ McCauley et al, *Nature Genetics* 45:1353 (2013)
- ⁸⁴ Sivils et al, *Nature Genetics* 45:1284 (2013)
- ⁸⁵ Horstlick et al, *Nature Communications* 4, doi:10.1038/ncomms2952 (2013)
- ⁸⁶ Möller-Levet et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:E1132 (2013)
- ⁸⁷ Callaway, *Nature News*, 15, 27 mar, 7 aug, 17 sep 2013 (<http://blogs.nature.com/news/author/Ewen-Callaway>); Landry et al, *G3*, 3:1213 (2013)
- ⁸⁸ The Cancer Genome Atlas Research Network, *Nature* 467:67 (2013)
- ⁸⁹ Ashworth & Hudson, *Nature* 502:306 (2013); Kandoth et al, *Nature* 502:333 (2013)
- ⁹⁰ Omberg et al, *Nature Genetics* 45:1121 (2013); Ciriello et al, *Nature Genetics* 45:1127 (2013); Zack et al, *Nature Genetics* 45:1134 (2013)
- ⁹¹ Michailidou et al, *Nature Genetics* 45:353 (2013); Eeles et al, *Nature Genetics* 45:385 (2013); Pharoah et al, *Nature Genetics* 45:362 (2103); Garcia-Closas et al, *Nature Genetics* 45:392 (2013); Bojesen et al, *Nature Genetics* 45:371 (2013)
- ⁹² Quiles et al, *PLoS ONE*, 8:e61302 (2013)
- ⁹³ Kinde et al, *Science Translational Medicine*, 167ra4 (2013)
- ⁹⁴ Sausen et al, *Nature Genetics* 45:12 (2103)
- ⁹⁵ Rickard Sandberg, *Nature Methods* 11:22 (2014); Editorial, *Nature Methods* 11:1 (2014)
- ⁹⁶ Picelli et al, *Nature Methods* 10:1096 (2013)
- ⁹⁷ Ke et al, *Nature Methods* 10:857 (2013)

- ⁹⁸ First microRNA mimic enters clinic *Nature Biotechnology News* 31:577 (2013); Bader et al, *Cancer Research* 70:7024 (2010)
- ⁹⁹ Annual Meeting European Society of Human Reproduction and Embryology, London, 7-10 jul 2013
- ¹⁰⁰ Herazo-Maya et al, *Science Translational Medicine* 5:205ra136 (2013)
- ¹⁰¹ Leipold et al, *Nature Genetics*, doi:10.1038.ng.2767 (2013); Coghlan, *New Scientist*, 15 sep 2013
- ¹⁰² Jolma et al, *Cell* 152:327 (2013)
- ¹⁰³ McCarthy et al, *Science Translational Medicine* 5:189rs4 (2013)
- ¹⁰⁴ Chen et al, *Cell* 148:1293 (mars 2012); Li-Pook-Than & Snyder, *Chemistry & Biology* 20:660 (2013)
- ¹⁰⁵ Oved et al, *Translational Psychiatry* 3:e313 (2013)
- ¹⁰⁶ Pirmohamed et al, *New England Journal of Medicine* 369:2294 (2013)
- ¹⁰⁷ Leandro-Garcia et al, *Journal of Medical Genetics* 50:599 (2013)
- ¹⁰⁸ Couzin Frankel, *Science* 342:1432 (2013)
- ¹⁰⁹ Kershaw et al, *Nature Reviews Cancer* 13:525 (2013)
- ¹¹⁰ Brentjens et al, *Science Translational Medicine* 5:177ra38 (2013)
- ¹¹¹ T Cells Engineered with a Chimeric Antigen Receptor (CAR) Targeting CD19 (CTL019) Produce Significant In Vivo Proliferation, Complete Responses and Long-Term Persistence Without Gvhd in Children and Adults with Relapsed, Refractory ALL” – Abstract 67, Meeting of the American Society of Hematology (ASH) in New Orleans, 7 dec 2013
- ¹¹² Zangi et al, *Nature Biotechnology*, 31:898 (2013); Ylä-Herttua & Aavik, *Nature Biotechnology* 31:891 (2013)
- ¹¹³ Aiuti et al, *Science* 341:865 (2013); Inder M. Verma, *Science* 341:853 (2013)
- ¹¹⁴ Leboulch, *Nature* 500:280 (2013); Biffi et al, *Science* 341:864 (2013)
- ¹¹⁵ Rapport 2013:2: Mitokondriebyte vid allvarlig ärftlig sjukdom-etiska aspekter Statens medicinsk etiska råd; Mitochondria replacement consultation: Advice to Government, Human Fertilisation and Embryology Authority (mar 2013); Preventing Mitochondrial Disease, Houses of Parliament, Postnote 431 (mar 2013); Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review, Nuffield Council on Bioethics (jun 2012)
- ¹¹⁶ Yamanaka et al, *Cell* 153:1177 (2013)
- ¹¹⁷ Torper et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:17 (2013)
- ¹¹⁸ Abad et al, *Nature* 502:340 (2013)
- ¹¹⁹ Rais et al, *Nature* 502:65 (2013)
- ¹²⁰ Guo et al, *Cell Stem Cell*, online publication 19 dec 2013
- ¹²¹ Natalie de Souza, *Nature Methods* 11:31 (2014)
- ¹²² Shyh-Chang et al, *Cell* 155:778 (2013); Baker, *Nature News*, ”Fountain-of-youth gene unleashes healing power”, 7 nov 2013
- ¹²³ Brüstle, *Nature* 501:319 (2013); Lancaster et al, *Nature* 501:373 (2013)
- ¹²⁴ Song et al, *Nature Medicine* 19:646 (2013)
- ¹²⁵ Takebe et al., *Nature* 499:481 (2013)
- ¹²⁶ Gonfiotti et al, *The Lancet*, early online publication, 23 okt 2013 doi:10.1016/S0140-6736(13)62033-4
- ¹²⁷ Pressmeddelande Karolinska Institutet, 30 apr 2013
- ¹²⁸ Lag SFS 2013:794 Lag om vissa register för forskning om vad arv och miljö betyder för människans hälsa, utfärdad 24 okt 2013
- ¹²⁹ Pressmeddelande Uppsala universitet, 4 okt 2013
- ¹³⁰ FDA warning letter, 22 nov 2013 Document Number: GEN1300666, <http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/warningletters/2013/ucm376296.htm>; 23andMe, Blog, 5 dec 2013, <http://blog.23andme.com/news/23andme-provides-an-update-regarding-fdas-review/>; Seife, *Scientific American*, 27 dec 2013, <http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=23andme-is-terrifying-but-not-for-reasons-fda>; Zhang, *Nature News*, 23andMe ordered to halt sales of DNA tests, 25 nov 2013; Editorial, The FDA and me, *Nature* 504:7 (2013)
- ¹³¹ Shelton et al, *Horticultural Entomology* 106:2151 (2013)
- ¹³² Duan et al, *PLoS ONE* 1:e1415 (2008); Hendriksma et al, *PLoS ONE* 6:e28174 (2011); Hendriksma et al, *PLoS ONE* 8:e59589 (2013)
- ¹³³ Tian et al, *PLoS ONE* 8(3):e60125 (2013)
- ¹³⁴ Li & Liu, *PLoS ONE* 8(4):e61670 (2013)
- ¹³⁵ Comas et al, *Transgenic Research* 23(1):135 (2013)
- ¹³⁶ Tabashnik et al, *Nature Biotechnology* 31:510 (2013)
- ¹³⁷ The Adoption and Uptake Pathway of Bt-cotton in India, okt 2013
- ¹³⁸ You et al, *Nature Genetics*, 45:220 (2013)
- ¹³⁹ Yoshida et al, *eLife* 2:e00731 (2013); Birch & Cooke, *eLife* 2:e00954 (2013)
- ¹⁴⁰ Periyannan et al, *Science* 341:786 (2013); Sainenac et al, 341:783 (2013); Anna Berlin, *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae* 2012:79
- ¹⁴¹ Goodspeed et al, *Current Biology* 23:1235 (2013); Goodspeed et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109:4674 (2012); Georg Jander, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109:4343 (2012)
- ¹⁴² Global Status of Commercialized Biotech/GM crops 2013, <http://www.isaaa.org>

- ¹⁴³ Global Status of Commercialized Biotech/GM crops 2013, <http://www.isaaa.org>
- ¹⁴⁴ The International Rice Research Institute <http://irri.org/>; Tang et al, *The American Journal of Clinical Nutrition* 96:658 (2009); Tang et al, *The American Journal of Clinical Nutrition* 89:1776 (2012); *GM Crops and Food: Biotechnology in Agriculture and the Food Chain* 3:1 (2012)
- ¹⁴⁵ Herman & Price, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61:11695 (2013)
- ¹⁴⁶ The Biosafety Bibliographic Database (<http://bibliosafety.icgeb.org>)
- ¹⁴⁷ Nicolia et al, *Critical Reviews in Biotechnology*, doi:10.3109/07388551.2013.823595 (2013)
- ¹⁴⁸ Zhang et al, *Cell Research* 22:107 (2012)
- ¹⁴⁹ Dickinson et al, *Nature Biotechnology* 31:965 (2013)
- ¹⁵⁰ Mullokandov et al, *Nature Methods* 9:840 (2012); Brown et al, *Nature Biotechnology* 25:1457 (2007)
- ¹⁵¹ Snow et al, *RNA Biology* 10:1107 (2013)
- ¹⁵² Witwer et al, *RNA Biology* 10:1 (2013)
- ¹⁵³ Agnès Ricroch, *New Biotechnology* 30:349 (2013)
- ¹⁵⁴ Official Journal of the European Union L 157; *EFSA Journal* 2013;11(12):e11121; Kuiper et al., *Plant Biotechnology Journal* 11:781 (2013); GRACE-projektet, www.grace-fp7.eu/
- ¹⁵⁵ Pressmeddelande: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-1038_en.htm; Q&A: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-13-952_en.htm
- ¹⁵⁶ Motion of resolution 7 jan 2014: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=MOTION&reference=B7-2014-0007&language=EN>
- ¹⁵⁷ Ministerrådet 11 feb 2014: http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/EN/genaff/140991.pdf
- ¹⁵⁸ Pressmeddelande, Jordbruksverket 13 dec 2013
- ¹⁵⁹ Podevin et al, *Trends in Biotechnology* 31:375 (2013)
- ¹⁶⁰ Sparrow et al, *Current Pharmaceutical Design* 19:5513 (2013)
- ¹⁶¹ Nystedt et al, *Nature* 497:579 (2013)
- ¹⁶² Birol et al, *Bioinformatics* doi:10.1093/bioinformatics/btt178 (2013); Eckert et al., *Genetics* 195:1353 (2013)
- ¹⁶³ Argout et al, *Nature Genetics* 43:101 (2011)
- ¹⁶⁴ Motamayor et al, *Genome Biology* 14:R53 (2013)
- ¹⁶⁵ Ming et al, *Genome Biology* 14:R41 (2013)
- ¹⁶⁶ Dohm et al, *Nature* 505:546 (2013)
- ¹⁶⁷ Peng et al, *Nature Genetics* 45:456 (2013)
- ¹⁶⁸ Koenig et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:E2655 (2013)
- ¹⁶⁹ The Tomato Genome Consortium, *Nature* 485:635 (2012)
- ¹⁷⁰ Koenig et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:E2655 (2013)
- ¹⁷¹ Dussert et al, *Plant Physiology* 162:1337 (2013)
- ¹⁷² Morcillo et al, *Nature Communications* 4:2160 (2013)
- ¹⁷³ Slotte et al, *Nature Genetics* 45:831 (2013)
- ¹⁷⁴ The International Peach Genome Initiative, *Nature Genetic* 45:487 (2013)
- ¹⁷⁵ Koepke et al, *Plant Biotechnology Journal* 11:883 (2013)
- ¹⁷⁶ Xu et al, *Nature Genetics* 45:59 (2013)
- ¹⁷⁷ Huang et al, *Nature Communications* 4:2640 (2013)
- ¹⁷⁸ Rahman et al, *BMC Genomics* 14:75 (2013)
- ¹⁷⁹ Varshney et al, *Nature Biotechnology* 31:240 (2013)
- ¹⁸⁰ Hill et al, *PLoS ONE* 8:e56200 (2013); Kim et al, *Nature Genetics* doi:10.1038/ng.2877 (2014); Liu et al, *PLoS ONE* 8:e48156 (2013)
- ¹⁸¹ Luo et al, *Proceedings of the National Academy of the United States of America* 110:7940 (2013)
- ¹⁸² Butelli et al, *Nature Biotechnology* 26:1301 (2008); Food and Agricultural organization of the United States, Rome 2011, Global food losses and food waste extent, cause and prevention; Zhang et al, *Current Biology* 23:1094 (2013)
- ¹⁸³ Truksa et al, *Molecular Breeding* 23:1 (2009)
- ¹⁸⁴ Petrie et al, *PLoS ONE* 7:e49165 (2012)
- ¹⁸⁵ Ruiz-Lopez et al, *The Plant Journal* 77:198 (2013)
- ¹⁸⁶ Hess et al, *Agricultural and Applied Economics Association 2013 Annual Meeting*, August 4-6, 2013, Washington, D.C.
- ¹⁸⁷ Pressmeddelande, Arcadia Bioscience, 10 sep 2013
- ¹⁸⁸ Newmaster et al, *BMC Medicine* 11:222 (2013)
- ¹⁸⁹ Retraction watch: <http://retractionwatch.com/>
- ¹⁹¹ O'Rourke et al, *Plant Physiology* 161:705 (2013)
- ¹⁹² Knauer et al, *Developmental Cell* 24:125 (2013)
- ¹⁹³ Kloosterman et al, *Nature* 495:246 (2013)

Tidskrifter

ACS Synthetic Biology
Advanced Functional Materials
Agricultural and Applied Economics
Annual Reviews of Entomology
Applied Soil Ecology
Bioinformatics
BMC Genomics
BMC Medicine
Cancer Research
Cell
Cell Cycle
Cell Research
Cell Stem Cell
Chemistry & Biology
Critical Reviews in Biotechnology
Current Biology
Current Pharmaceutical Design
Developmental Cell
EFSA Journal
eLife
Frontiers in Zoology
G3
Genetics
Genome Biology
GM Crops and Food: Biotechnology in
Agriculture and the Food chain
Horticultural Entomology
ISME Journal
Journal of Agricultural and Food Chemistry
Journal of Heredity
Journal of Medical Genetics
Molecular Breeding
Molecular Plant
Molecular Psychiatry
Nature
Nature Biotechnology
Nature Communications
Nature Genetics
Nature Medicine
Nature Methods
Nature News blog
Nature Reviews Cancer
Nature Reviews Genetics
Nature Scientific Reports
New Biotechnology
New England Journal of Medicine
New Scientist
Neuron
Nucleic Acid Research
Official Journal of the European Union
Pest Management Science
Plant Biotechnology Journal
Plant Methods
Plant Physiology
PLoS ONE
Proceedings of National Academy of Sciences
of the United States of America (PNAS)
RNA Biology
Science
Science Express
Science Translational Medicine
Scientific American
The American Journal of Clinical Nutrition
The British Journal of Psychiatry
The Economist
The Journal of Clinical Investigation
The Journal of Lipid Research
The Lancet
The Plant Journal
Transgenic Research
Trends in Biotechnology

www.genteknik.se