

Genteknikens utveckling 2020



Gentekniknämnden

The Swedish Gene Technology Advisory Board

Dnr: 2020.(3.1.1-2021-3)

Inledning

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

Ett axplock ur rapporten

- Kungliga Vetenskapsakademien uppmärksammade genteknik när de belönade Emmanuelle Charpentier och Jennifer Doudna med 2020 års Nobelpris i kemi. Pristagarna utvecklade en teknik för genomredigering, gensaxen CRISPR/Cas9, som på kort tid fått ett stort genomslag inom livsvetenskaperna.
- När nu Storbritannien lämnat EU har de genom att starta en konsultationsprocess tagit det första steget mot en revidering av den nationella lagstiftning som reglerar genetiskt modifierade organismer.
- En genetiskt modifierad gris har godkänts i USA, både för terapeutiska ändamål och som livsmedel. Globalt sett är grisen det andra genetiskt modifierade djuret som godkänts som livsmedel.
- Under den pågående pandemin har vacciner tagits fram i rekordfart. De första två som godkänts av EU är RNA-vacciner som instruerar kroppens egna celler att tillverka ett protein som är kännetecknande för SARS-CoV-2. Immunförsvaret lär på så sätt känna viruset och bygger upp en beredskap inför en infektion.
- Forskare har för första gången lämnat in en ansökan om godkännande av en genetiskt modifierad organism där målet är ekologisk restaurering. Det rör sig om amerikansk kastanj och ansökan lämnades in i USA.
- Två genterapier har fått ett villkorat godkännande för användning inom EU: *Tescartus* för behandling av mantelcelllymfom och *Zolgensma* för behandling av spinal muskeldystrofi. En behandling som baseras på oligonukleotider, Givlaari, godkändes för behandling av akut hepatisk porfyri.
- Gendrivare har för första gången testats på en växtskadegörare. Det rör sig om en svamp som infekterar spannmål.
- I Sverige har ett nytt växtförädlingsföretag startat. Företaget heter SolEdits AB och fokuserar på förädling av potatis med hjälp av den nobelprisbelönte gensaxen CRISPR/Cas9.
- Världshälsoorganisationen har uttalat sig om genetiskt modifierade myggor i samband med sjukdomsbekämpning. De anser att alla metoder för att minska sjukdomstrycket, inklusive användningen av genetiskt modifierade myggor, bör undersökas.
- För första gången har en CRISPR/Cas9-baserad genterapi visat behandlingseffekt i en klinisk prövning. Genterapin har utvecklats för att behandla patienter med blodsjukdomarna sickelcellanemi och beta-thalassemi. Efter behandlingen var patienterna fria från tidigare smärtattacker och inte längre i behov av blodtransfusioner.

Innehållsförteckning

1	Nobelsaxen CRISPR/Cas9	6
1.1	Vad har CRISPR/Cas9 åstadkommit hittills?	6
1.2	Så här fungerar CRISPR/Cas9	7
1.3	Andra CRISPR-system och vidareutvecklingar av CRISPR/Cas9.....	3
2	Mikroorganismer.....	4
2.1	Genetiskt modifierad tarmbakterie skyddar honungsbin mot virus och kvalster	4
2.2	Ämne i grapefrukt skyddar mot insektsbett	5
2.3	Spindelsilke från modifierade, fotosyntetiserande bakterier	5
3	Växter	6
3.1	Ekologisk restaurering med genetiskt modifierade träd	7
3.2	Genomredigerad tomat börjar säljas i Japan 2021	7
3.3	Det första genetiskt modifierade vetet godkänns	8
3.4	Kenyanska forskare ansöker om godkännande av genetiskt modifierad kassava	8
3.5	Genetiskt modifierad bomull och sterila insekter utrotar bomullsmalen	8
3.6	Fiskolja från odlade växter	9
3.7	Svenskt företag satsar på gensaxen CRISPR/Cas9.....	9
3.8	Från sporsäcksvamp till sträv kvickrot till vete	10
3.9	Färgglad bomull utan färgämnen	10
3.10	Global odling av genetiskt modifierade grödor.....	11
3.11	Stora genetiska skillnader mellan tomater	12
4	Djur.....	13
4.1	Tjur som är designad att få 75 procent tjurkalvar	13
4.2	Genetiskt modifierad gris godkänd i USA	14
4.3	Djurvärlden får surrogatpappor med genteknik.....	15
4.4	Virusresistent grisar och höns med CRISPR/Cas9.....	15
4.5	Genetiskt modifierade insekter.....	16
4.5.1	Andra generationens genetiskt modifierade myggor godkänns i Brasilien	16
4.5.2	Klartecken för försök med modifierade myggor i USA	18
4.5.3	Myggor modifierade med human antikroppsgen.....	18
4.5.4	Drivkrafter för lokalbefolkningen att delta i forskningsprojekt.....	18
4.5.5	WHO uttalar sig om genetiskt modifierade myggor.....	18
4.5.6	Försök i miljön med genetiskt modifierade kålmalar	19

5	Människa och medicin	20
5.1	Covid-19 och genteknik.....	20
5.1.1	Genetisk kartläggning av sars-cov-2	20
5.1.2	PCR-tester för diagnosticering av covid-19.....	21
5.1.3	mRNA-vaccin mot covid-19	21
5.1.4	Tillfälliga lättnader i GMO-lagstiftningen under pandemin	22
5.2	Genterapier.....	22
5.2.1	Genterapi med terapeutisk gen i virusvektor	22
5.2.2	Genterapi med oligonukleotider	24
5.2.3	Genterapi med genomredigering.....	25
5.2.4	Bakslag för genterapiförsök för ovanlig muskelsjukdom	27
5.2.5	Höga kostnader försvårar användningen av genterapier	28
5.2.6	Genterapier för mitokondriella sjukdomar med basredigering?	30
5.2.7	CRISPR/Cas9 inte redo för ärftlig genomredigering anser expertkommitté	31
6	Gendrivare	32
6.1	Modell över hur populationer av getingar kan minskas.....	33
6.2	Gendrivare testas på sjukdomsalstrande svamp	34
6.3	Forskare föreslår grundläggande åtaganden för försök i miljön.....	34
6.4	EFSA publicerar yttrande om gendrivare i insekter.....	35
7	Lagstiftningsfrågor	36
7.1	Vissa former av traditionell mutagenes regleras enligt Conseil d'État	36
7.2	Riskbedömning av genomredigerade växter	37
7.3	Genomredigerade grödor och märkningslagstiftningen	38
7.4	Förslag till ändringar i kommittéförfarandet.....	39
7.5	USA uppdaterar sin GMO-lagstiftning	40
7.6	Storbritannien tar första steget mot en revidering av GMO-lagstiftningen	40
7.7	Norge tillsätter kommitté för att utreda genteknikfrågor	41
8	Ordlista	42
9	Referenser	50

1 Nobelsaxen CRISPR/Cas9



Jennifer Doudna och Emmanuelle Charpentier.
Foto: Alexander Heinel/Picture Alliance/DPA

2020 års Nobelpris i kemi tilldelades Emmanuelle Charpentier och Jennifer Doudna för att de utvecklat gensaxen CRISPR/Cas9. Genom sin grundforskning har de översatt ett immunsystem som finns hos bakterier till en genteknik som på kort tid fått ett stort genomslag inom livsvetenskaperna. Populärt kallas CRISPR/Cas9 för en gensax då den med hög precision kan klippa och ändra i den genetiska koden. Det kallas för genomredigering och till skillnad mot klassisk genetisk modifiering kan tekniken användas för att förändra en organisms arvsmassa utan att något nytt DNA tillförs.

Liknande verktyg fanns redan innan CRISPR/Cas9 utvecklades, men idag är CRISPR/Cas-systemet det genomredigeringsverktyg som används mest frekvent. Det beror bland annat på att systemet är relativt enkelt och billigt att använda och väldigt anpassningsbart. Unikt för tekniken är också dess genomslagskraft. På bara några år har CRISPR/Cas9 gått från att vara helt ny, till ett standardverktyg i många forskningslaboratorier runtom i världen. Teknikens snabba utveckling har väckt etiska diskussioner inom det medicinska området eftersom upprättandet av riktlinjer för hur CRISPR/Cas9 ska användas släpat efter.

1.1 Vad har CRISPR/Cas9 åstadkommit hittills?

CRISPR/Cas9 utvecklades för åtta år sedan och det väcktes snabbt förhoppningar om att tekniken skulle kunna användas för att behandla, eller rentav bota genetiska sjukdomar. Under 2020 kan det ha blivit verklighet. Sammanlagt tio patienter med endera sicklecellanemi eller beta-thalassemi är efter en CRISPR-baserad genterapi smärtfria och inte längre i behov av regelbundna blodtransfusioner. Fler CRISPR-baserade genterapier ligger bara några steg efter och utvärderas just nu i kliniska prövningar. Till dessa hör genterapier för behandlingsresistent cancer, ärftlig blindhet och den sjukdom vi i Sverige kallar för "Skelleftesjukan" men vars vetenskapliga namn är ärftlig transtyretinamyloidos. (Läs mer om CRISPR/Cas9 och genterapier under avsnitt 5.2.3)

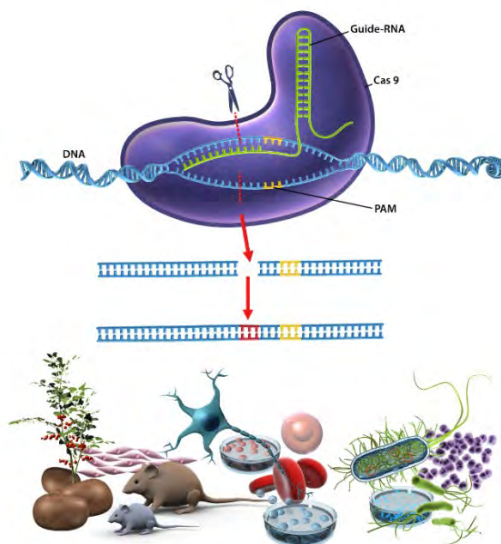
CRISPR/Cas9 har också hunnit bli ett mycket betydelsefullt verktyg inom växtförädlingen. Inom EU regleras produkter där en gensax använts i förädlingen som en genetiskt modifierad organism. I många länder utanför EU likställs inte genomredigerade grödor med genetiskt modifierade och där går utvecklingen snabbt framåt. Det rör sig om allt ifrån grödor med motståndskraft mot olika skadegörare till tomater lämpade för stadsodling. I Sverige har en potatis med förändrad stärkelsesammansättning utvecklats. Till skillnad mot annan potatis behöver stärkelsen i den genomredigerade potatisen inte kemiskt modifieras för att vara stabil. (se avsnitt 3.7).

1.2 Så här fungerar CRISPR/Cas9

Precis som alla andra organismer så angrips bakterier av virus. Ett virus vill sprida sig och har därför utvecklat en strategi som går ut på att föra in sin arvs massa i en värdcell och "kapa" cellens proteintillverkning. På så sätt omprogrammeras cellen att tillverka nya virus som sprider sig vidare till nästa cell. En bakteries första försvarslinje är den svår genomträngliga cellvägg som omger den. Skulle ett virus ta sig över den barriären finns hos drygt hälften av alla bakteriearter även ett inre skyddssystem som heter CRISPR/Cas. Om bakterien överlever infektionen så fogas en del av virusets DNA in i bakteriens arvs massa. Det gör att bakterien minns viruset och får därmed möjlighet att skydda sig mot nya infektioner.

CRISPR/Cas-systemet består dels av CRISPR som är den sektion i bakteriens arvs massa där alla sparade fragment av virus-DNA samlats som i ett bibliotek. Den andra komponenten i systemet är ett Cas-enzym som är själva saxen. Från de sparade fragmenten av virus-DNA tillverkas molekyler som kallas för guide-RNA. När ett virus som finns med i biblioteket infekterar bakterien igen, så kommer ett guide-RNA att upptäcka det. Genom att binda till det infekterande virusets DNA, så visar guide-RNA:t var Cas9 ska klippa. Utan DNA har viruset oskadliggjorts och infektionen har slagits ner.

Nobelpristagarna Doudna och Charpentier visade att det går att omprogrammera CRISPR/Cas9 och använda i vilka celler som helst. Genom att flytta ut ett system som normalt finns i bakterier, till en laboratoriemiljö har de utformat ett verktyg för att förändra det genetiska materialet i alla typer av organismer. CRISPR/Cas9 går att använda på olika sätt. Antingen uppstår själva förändringen, mutationen, när cellen själv försöker laga skadan och klistra ihop de avbrutna DNA-strängarna. Eftersom lagningen inte alltid blir perfekt så uppkommer ofta en mutation. Det går också att på förhand bestämma hur mutationen ska se ut genom att föra in en mall som cellen använder som förlaga vid lagningen. En ny gen kan också föras in mellan de avklippta DNA-strängarna likt klassisk genetisk modifiering. Vilken genetisk förändring man än vill ska uppkomma så går det att på förhand bestämma var i arvs massan det ska ske genom att förprogrammera det guide-RNA som vägleder Cas9. Med hjälp av CRISPR/Cas9 kan alltså precisa förändringar göras i arvs massan, förändringar som leder till nya egenskaper.



CRISPR/Cas9 består av Cas9 som är själva saxen som klipper itu DNA-spiralen och ett guide-RNA som innehåller information om var i DNA-spiralen klippet ska ske. Illustration och copyright: Gunilla Elam.

1.3 Andra CRISPR-system och vidareutvecklingar av CRISPR/Cas9

Det verktyg för genomredigering som dominerar i fråga om antal användare och användningsområden är CRISPR/Cas9, men fler CRISPR/Cas-system i bakterier har översatts till genteknik. Vissa system används redan medan andra är under utveckling och forskare undersöker vad de kan användas till. I de olika systemen är det främst själva saxen, Cas-enzymet, som varierar. I ett system ingår till exempel Cas3 som förutom att utföra ett klipp, även raderar DNA.¹ I ett annat exempel på CRISPR/Cas-system ingår Cas12a som är specialiserat på klippa i RNA istället för DNA.²

Systemet CRISPR/Cas9 har också utvecklats i sig. Bland annat används komponenter av CRISPR/Cas9 i en metod som kallas basredigering (eng. *base editing*).³ Med basredigering kan enstaka baspar i den genetiska koden bytas ut, till exempel från A-T till G-C utan att DNA-spiralen klipps itu. I en liknande metod som på engelska kallas *prime editing* klipper Cas9 itu ena DNA-strängen och en mall används för att styra vilken mutation som ska uppstå vid snittet.⁴ När DNA-stängarna inte klipps helt itu är det lättare att kontrollera verktyget och utfallet av redigeringen. I ett tredje exempel på en metod som är under utveckling har Cas9 ändrat form och namn till ProCas9 och aktiveras först i närvaro av vissa enzymer. Med den metoden går det att styra genomredigeringen till utvalda celler.⁵ (Läs mer om basredigering under 5.2.6)

2 Mikroorganismer



Bakterier av arten *Escherichia coli* (*E.coli*)

Mikroorganismer är små levande varelser, ofta bestående av en enda cell, som vi människor vanligtvis inte kan se utan mikroskop. Till mikroorganismer räknas bakterier, arkebakterier och encelliga djur som amöbor, ciliater och encelliga alger. Även svampar räknas som mikroorganismer om de lever som enskilda celler eller som trådar av celler, till exempel mögelsvamp. Inom industrin används genetiskt modifierade mikroorganismer för att producera proteiner som används vid tillverkning av biologiska läkemedel och vid livsmedelsproduktion. Den första produkten producerad av genetiskt modifierade mikroorganismer var insulin som godkändes i USA 1982.

2.1 Genetiskt modifierad tarmbakterie skyddar honungsbin mot virus och kvalster

Många pollinerande insekter, inklusive vissa arter av bin, är hotade. Stora delar av den växtbaserade livsmedelsproduktionen är beroende av pollinerande insekter. Ett av hoten utgörs av virus- och kvalsterangrepp som kan slå ut hela bisamhällen. Forskning som presenterats i *Science* visar hur honungsbin kan få ett ökat skydd mot virus och kvalster från sina egna tarmbakterier. Till skillnad från oss människor som har tusentals olika sorters tarmbakterier, har honungsbin bara mellan sex och åtta arter. Forskarna bakom studien modifierade en av biets tarmbakterier genetiskt. Efter modifieringen tillverkade bakterien en RNA-molekyl med förmåga att "tysta" gener hos virus och kvalster som infekterar biet. När generna tystats överlever inte angriparen. Studien visade att de bin som utfodrats med genetiskt modifierade bakterier klarade sig bättre när de infekterades med virus och kvalster, jämfört med andra bin. Experimentet har hittills gjorts med honungsbin som hålls i laboratoriemiljö och behöver även testas utanför laboratoriet. Fungerar metoden även där finns potential att undanröja åtminstone två av de allvarliga hot som biet står inför.⁶

2.2 Ämne i grapefrukt skyddar mot insektsbett

Noonkatone är det ämne som gör att en grapefrukt doftar som en grapefrukt. Det finns i små mängder i grapefruktskal och används inom många olika områden, bland annat i livsmedel och drycker och i skönhetsprodukter. Eftersom det finns i så små mängder behövs i storleksordningen 400 grapefrukter för att producera ett gram noonkatone. Istället för att använda grapefruktskal har det schweiziska företaget *Evolva* i samarbete med *Center for Disease Control* i USA låtit genetiskt modifierade jästsvampar stå för produktionen. Under året har *NootkaShield*, ett medel som skyddar mot mygg- och fästingbett godkänts i USA. Det är det första insektsmedlet producerat av genetiskt modifierade organismer som godkänts. De modifierade jästsvamparna producerar inte noonkatone, utan valcene, ett annat ämne som finns i citrusfrukter. Det valcene som svamparna producerar oxideras sedan till noonkatone. Eftersom processen innefattar ett oxidationssteg får noonkatone inte marknadsföras som en naturlig ingrediens.⁷

2.3 Spindelsilke från modifierade, fotosyntetiserande bakterier



Spindeln *Nephila clavipes*.

Spindeltråd är ett unikt material. Det är tunt och elastiskt samtidigt som det är starkare än stål. Trådarna är uppbyggda av proteiner som spindeln förvarar i en körtel tills det är dags att väva ett nät. Äkta silke produceras av silkesfjärilens larver, men spindelns trådar är också en form av silke. Det är svårt att "odla" spindlar och få fram någon större mängd spindelsilke. Istället används genetiskt modifierade mikroorganismer för att producera de proteiner som bygger upp silket. Ofta används spindeln *Nephila clavipes* gener som förlaga.

Under sommaren 2020 publicerades en vetenskaplig artikel där forskare vid *RIKEN Center for Sustainable Resource Science* i Japan använt en fotosyntetiserande bakterie för att framställa proteiner till spindelsilke. Produktionen är koldioxidneutral och enligt forskarna är de fotosyntetiserande bakterierna en lovande grön och hållbar plattform för produktion av proteiner för olika ändamål.⁸

3 Växter



Grunden för all växtförädling är att det finns genetisk variation i det växtmaterial förädlaren har att arbeta med. Det gäller oavsett vilken förädlingsteknik som används.

Klassisk genetisk modifiering

Vid den klassiska formen av genetisk modifiering förs en isolerad DNA-sekvens in i celler och blir där en del av de miljarder baspar som bygger upp en växts arvs massa. Det kan till exempel röra sig om en gen eller delar av en gen. DNA:t kan vara isolerat från samma art som man för in det i, eller från en helt annan art. Kommer DNA-sekvensen från samma eller en korsningsbar art blir resultatet en cisgen organism, i annat fall kallas organismen transgen.

Vare sig man för in en potatisgen i en potatis, eller en bakteriegen i en potatis, så blir resultatet en genetiskt modifierad organism som regleras inom EU. Man kan med genetisk modifiering till exempel stänga av proteinproduktionen från en gen i växten, eller få växten att producera ett helt nytt protein. I båda fallen får växten en ny egenskap. Under evolutionens gång har DNA flyttats över artgränserna även utan mänsklig påverkan. Det kallas horisontell genöverföring och har länge setts som en viktig process i bakteriernas evolution. På senare år har det visat sig att horisontell genöverföring även haft en djupgående inverkan på växternas evolution.⁹

Genomredigering med gensaxar

Genomredigering kan användas för att via riktade mutationer ge växten en ny egenskap utan att något nytt DNA integreras i dess arvs massa. Det är ett sätt att med precision finjustera enstaka egenskaper i en i övrigt bra växtsort. Tekniken kan också användas för att på en eller några få generationer domesticera vilda växter utan att några av de för människan positiva egenskaperna går förlorade.¹⁰ De verktyg som används kallas populärt för gensaxar. De har använts inom forskningen sedan 1990-talet, men det stora genombrottet kom först när CRISPR/Cas9 utvecklades under början av 2010-talet.

Traditionell mutationsförädling

Vid traditionell mutationsförädling används mutagena ämnen eller mutationsframkallande strålning för att skapa genetisk variation i växtmaterialet. Det leder till slumpmässiga mutationer över hela arvs massan. Används en gensax kan man på förhand bestämma var mutationen ska ske. Genetiska förändringar i form av mutationer sker också utan människans påverkan och är en förutsättning för evolutionen.¹¹

Hur regleras teknikerna?

I juli 2018 meddelade EU-domstolen att genomredigerade organismer ska regleras på samma sätt som genetiskt modifierade, även i de fall slutprodukten inte innehåller något nytt DNA. Däremot regleras inte växter som förädlats via traditionell mutagenes.¹²



Amerikansk kastanj under senare delen av 1800-talet. Foto: The American Chestnut Foundation.

3.1 Ekologisk restaurering med genetiskt modifierade träd

Den amerikanska kastanjen har sitt ursprung i de östra delarna av Nordamerika. Där var den en gång i tiden ett av de vanligaste träden och en nyckelart inom sitt utbredningsområde. Den invasiva svampen *Cryphonectria parasitica* är en skadegörare på amerikansk kastanj och upptäcktes första gången i USA 1904. Den spred sig sedan genom kastanjabältet och dödade miljarder träd. Svampen hör hemma i Asien och hade kommit till USA via import av infekterade kastanjeplantor, troligtvis från Japan. Kastanjerna som med sina trädkronor bildat skogens tak var 50 år senare en del av undervegetationen. Det fick både ekologiska och ekonomiska konsekvenser och den amerikanska kastanjen listas idag som en akut hotad art.

I början av 2020 ansökte forskare inom *American Chestnut Research and Restoration Project* om godkännande av en genetiskt modifierad kastanj med motståndskraft mot svampen. Den gen som ger trädet motståndskraft producerar ett enzym som avgiftar den skadliga oxalsyra som svampen producerar. Det här är första gången en ansökan lämnats in där målet inte är att sälja en produkt, utan ekologisk restaurering. Kastanjen omfattas inte av något patent.¹³

3.2 Genomredigerad tomat börjar säljas i Japan 2021

Under 2021 kommer det japanska uppstartsföretaget *Sanatech Seed Co Ltd* att börja sälja en genomredigerad tomat. Företaget grundades 2018 av forskare vid Tsukubauniversitetet. Det verktyg som forskarna använt är gensaxen CRISPR/Cas9. Tomaten innehåller fem till sex gånger mer gammaaminosmörsyra (GABA) än annan tomat. GABA är en signalsubstans i hjärnan och tillskott av GABA har bland annat visat sig sänka blodtrycket.

Med start i april 2021 kommer plantor att säljas till hemmaodlare via *Sanatechs* samarbetspartner *Pioneer EcoSciences* webbplats. För att kunna distribuera tomaten till en större marknad måste först frön massproduceras. Det kommer därför att ta lite längre tid innan tomaten börjar säljas i livsmedelsbutiker i Japan. De plantor och frukter som distribueras kommer att märkas med information om att produkten utvecklats med hjälp av genomredigering och att ansvariga departement konsulterats. Det kommer också att finnas en QR-kod som tar konsumenten till *Sanatechs* webbplats för mer information om tomaten. Till skillnad från i EU är den genomredigerade tomaten inte en reglerad genetiskt modifierad organism i Japan.¹⁴

3.3 Det första genetiskt modifierade vetet godkänns

I början av oktober godkände Argentinas jordbruksdepartement ett genetiskt modifierat vete. Det har tagits fram av företaget *Bioceres Crop Solutions Corp* och är det första modifierade vetet som når marknaden. Vetet kallas HB4 och är liksom företagets HB4-sojaböna, torktolerant. Sojabönan är sedan tidigare godkänd i Argentina, USA och i Brasilien.¹⁵

3.4 Kenyanska forskare ansöker om godkännande av genetiskt modifierad kassava

När det gäller konsumtion av kalorier per capita är kassava den näst viktigaste stapelgrödan på den afrikanska kontinenten. Viruset *Cassava Brown Streak Virus* är en allvarlig skadegörare och orsakar stora skördeförluster. Viruset finns i stora delar av de östra och centrala delarna av Afrika. Forskare inom projektet *VIRCA Plus* har med hjälp av genetisk modifiering utvecklat kassava med motståndskraft mot viruset. Den modifierade kassavan har testats i fältförsök i Uganda och Kenya och en ansökan om marknadsgodkännande har lämnats in till Kenyas biosäkerhetsmyndighet. Ansökan lämnades in av *Kenya Agricultural and Livestock Research Organization*. Om den godkänns så kommer det att vara den första genetiskt modifierade kassavan som får tillstånd att odlas kommersiellt.¹⁶

3.5 Genetiskt modifierad bomull och sterila insekter utrotar bomullsmalen

Under det senaste århundrandet har en invasiv bomullsmal orsakat stora skador på bomullsodlingarna i sydvästra USA och norra Mexiko. Bomullsmalen härstammar från Oceanien och det är malens larver som orsakar skador på bomullen. Under 1996 började genetiskt modifierad så kallad *Bt*-bomull odlas och inom några år hade populationerna av bomullsmalar minskat radikalt. *Bt*-bomullen producerar ett ämne som är giftigt för vissa arter av insekter och när larverna äter av bomullen dör i princip 100 procent av dem. Det finns dock alltid en risk att vissa individer av skadegöraren bär på en mutation som gör att de inte påverkas av det ämne bomullen producerar. De okänsliga insekterna överlever och fortplantar sig och bomullsmalen blir åter ett problem för lantbrukarna.

I ett försök att helt utrota bomullsmalen kombinerade forskare odling av *Bt*-bomull med en klassisk bekämpningsstrategi, att släppa ut sterila insekter. Under flera år släpptes miljarder sterila bomullsmalar ut från flygplan. Idag är den invasiva bomullsmalen utrotad i USA och norra Mexiko och enligt forskarna är det just kombinationen av sterila malar och odling av *Bt*-bomull som gjort det möjligt. Att bomullsmalen utrotats har bland annat bidragit till att användningen av bekämpningsmedel i bomullsodlingarna i Arizona minskat med 82 procent.¹⁷

3.6 Fiskolja från odlade växter

Oljeväxter som raps och lin odlas bland annat för att framställa vegetabilisk olja. Oljan innehåller framför allt fettsyror palmitinsyra, stearinsyra, oljesyra, linolsyra och linolensyra. I andra organismer finns en uppsjö av olika sorters fettsyror som är av intresse för olika ändamål. Fisk är den huvudsakliga källan till de riktigt långa, fleromättade omega-3-fettsyror dokosahexaensära (DHA) och eikosapentaensära (EPA). Den höga halten av dessa fettsyror i vissa fiskarter beror till största delen på fiskarnas intag av plankton som producerar DHA och EPA.

Odlad fisk står för 52 procent av den fisk människan konsumerar. För 30 år sedan bestod 90 procent av fodret till odlad lax av fiskmjöl och fiskolja. När efterfrågan på marina foderprodukter ökade, minskade tillgången och priset steg. Det gjorde att foderproducenter började ersätta det fiskbaserade fodret med i första hand produkter från växtvärlden. I vissa delar av världen används även biprodukter från landlevande djur som blodmjöl och talg. 2016 hade andelen marina ingredienser i fiskfoder minskat till 25 procent. Den förändrade dieten innebar att halten av fettsyror EPA och DHA i odlad fisk minskade och 2016 var halterna 50 procent lägre än årtiondet innan.

Nu finns växtbaserad olja som liknar fiskolja. Den produceras från en genetiskt modifierad raps som sedan ett par år tillbaka är godkänd i bland annat USA och Australien. Under året godkändes rapsen även i Kanada och de första produkterna började säljas av det australiensiska företaget *Nuseed*. *Aquaterra* och *Nutriterra* är de första växtbaserade produkterna som innehåller omega-3-fettsyran DHA. Den förstnämnda produkten används som fiskfoder och den andra som hälsopreparat.

Oljedådra är en av Europas äldsta oljeväxter. Den så kallade Tollundmannen påträffades vid en torvgrävning i en mosse i Danmark på 1950-talet. Det välbevarade mossliket beräknas ha levt cirka 400 år f. Kr. och hans sista måltid var någon form av gröt som bland annat innehöll oljedådra. Forskare vid brittiska *Rothamsted Research* har via klassisk genetisk modifiering förädlad oljedådra så att den producerar både EPA och DHA. Oljedådran har odlats i fältförsök i Storbritannien under flera år. I november 2020 startade de brittiska forskarna ett samarbete kring oljedådra med det USA-baserade företaget *Yield10 Bioscience*.¹⁸

3.7 Svenskt företag satsar på gensaxen CRISPR/Cas9

I slutet av året startades ett nytt svenskt växtförädlingsföretag, *SolEdits AB*. Företaget har fokus på förädling av potatis och som förädlingsverktyg används den nobelprisbelönta gensaxen CRISPR/Cas9. Företaget ägs av forskare vid Sveriges lantbruksuniversitet, Sveriges stärkelseproducenter och SLU Holding.

Företaget har redan en färdig produkt, en potatis med förändrad stärkelsekvalitet som testats i fältförsök under flera år. Stärkelse består av molekylerna amylos och amylopektin. Båda är uppbyggda av glukos, men har olika egenskaper. En kokt lösning som innehåller amylos är instabil och blir snabbt oanvändbar. En kokt lösning av amylopektin är däremot stabil och kan lagras länge. Stärkelse används i till exempel soppor, såser, krämer och mejeriprodukter. För att livsmedelsprodukterna ska kunna lagras modifieras mycket av stärkelsen kemiskt. I Sverige används årligen mellan 5 000 och 6 000 ton kemikalier för att stabilisera stärkelse.

För att få fram en potatis som bara producerar amylopektinstärkelse riktade forskarna in gensaxen CRISPR/Cas9 mot de ställen i potatisens arvsmassa där gener som har med bildandet av amylos finns. Med gensaxen skapades mutationer i dessa gener som då stängdes av. När generna stängdes av bildades bara amylopektinstärkelse i potatisknölarna. Eftersom amylopektin är lagringsstabil behöver stärkelsen från den genomredigerade potatisen inte modifieras kemiskt. Det finns sedan tidigare en potatissort på marknaden i EU vars stärkelse består av nästan 100 procent amylopektin. Sorten är nederländsk och heter Eliane och de mutationer som resulterade i den förändrade stärkelsekvaliteten inducerades med hjälp av strålning. Till skillnad mot den svenska potatisen, regleras därför Eliane inte som en genetiskt modifierad organism.

I många länder utanför EU regleras inte genomredigerade grödor som genetiskt modifierade. *SolEdits AB* satsar därför även på marknaden utanför EU.¹⁹

3.8 Från sporsäcksvamp till sträv kvickrot till vete

Svampen *Fusarium graminearum* orsakar skördeföruster när den infekterar spannmålsax. Den bildar också mögelgifter (mykotoxiner) som kan ha negativa effekter på människors och djurs hälsa. Det finns därför gränsvärden för mykotoxiner i spannmål som säljs för livsmedelproduktion och foder. I många vilda gräsarter finns gener som ger dem motståndskraft mot olika sjukdomar och vilda gräs har länge använts inom växtförädlingen. En art som började användas redan på 1930-talet är sträv kvickrot.

Ett internationellt forskarteam har närmare undersökt sträv kvickrot och i dess arvsmassa identifierat och isolerat den gen som ger motståndskraft mot *Fusarium*-svampen. Forskarna sökte i databaser för att hitta motsvarande gen i andra växter, utan resultat. När de sökte bredare blev det träff på en sporsäcksvamp. Den bar på en gen som till 97 procent liknade den i sträv kvickrot. Det innebär troligtvis att resistensgenen någon gång under historien, via horisontell genöverföring, förts över från sporsäcksvampens arvsmassa till sträv kvickrot.

Om resistensgenen isoleras från sporsäcksvampen eller från sträv kvickrot och sedan förs in i vetets arvsmassa med hjälp av genteknik blir resultatet en genetiskt modifierad organism som regleras. Om sträv kvickrot korsas med vete kommer resistensgenen från sporsäcksvampen att bli en del av vetets arvsmassa. I det fallet blir resultatet inte en genetiskt modifierad organism, utan konventionellt förädlad vete.²⁰

3.9 Färgglad bomull utan färgämnen

Australiensiska forskare har genetiskt modifierat bomull för att producera färgade bomullsfibrer. På det sättet hoppas forskarna att så småningom ersätta de färgämnen som idag används och som gör att bomullskläder finns i alla tänkbara färger. Ännu så länge är den modifierade bomullen bara på cellodlingsstadiet och cellerna är antingen klargula, mörkt lila eller orangefärgade. Från de färgglada cellerna kommer forskarna låta hela bomullsplanter växa upp. Förhoppningen är att även bomullsfibrerna ska vara färgade och det finns indikationer på att det kan komma att lyckas. Forskarna har tidigare modifierat tobak med samma gener som bomullen modifierats med och fått fram tobaksplanter där bladen delvis färgats lila.

Forskargruppen har siktat inställt på att genom växtförädling få fram ett bättre och mer hållbart sätt att producera bomullskläder. Det långsiktiga målet är skrynkelfri, töjbar och färgad bomull som kan ersätta syntetiska fibrer.²¹

3.10 Global odling av genetiskt modifierade grödor

Under 2019 odlades genetiskt modifierade grödor i 29 länder på en areal om totalt drygt 190 miljoner hektar. Tre afrikanska länder har tillkommit sedan 2018, Malawi, Etiopien och Nigeria. De största arealerna odlades i USA, följt av Brasilien, Argentina, Kanada, Indien och Paraguay. Genetiskt modifierad sojaböna odlades på 74 procent av den totala sojabönsarealen i världen. Motsvarande siffra för bomull var 79 procent, för majs 31 procent och för raps 27 procent. De sojabönor och den raps som odlas är i stor utsträckning herbicidtoleranta. Den bomull som odlas är mestadels insektsresistent och majsen är ofta både herbicidtolerant och insektsresistent.

Övriga genetiskt modifierade grödor som odlades kommersiellt under 2019:

- insektsresistent aubergine
- virusresistent squash
- virusresistent papaya
- insektsresistent sockerrör
- torktolerant sockerrör
- färgtistel med högt innehåll av oljesyra
- herbicidtolerant alfalfa
- alfalfa som är mer lättsmält för djur
- herbicidtolerant sockerbeta
- bladmögelresistent potatis
- potatis som inte mörknar vid skada
- äpplen som inte mörknar vid skada
- ananas som innehåller höga halter av antioxidanten lykopen och som därför är rosa istället för gul.

En genetiskt modifierad gröda är godkänd för odling inom EU. Det är en majs som är resistent mot majsmott och som godkändes för drygt 20 år sedan. Under 2019 odlades den insektsresistenta majsen på totalt cirka 112 000 hektar i Spanien och Portugal. Odling av genetiskt modifierade grödor är begränsad inom EU, men flera grödor är godkända för import och bearbetning och användning som livsmedel och foder. Det rör sig om 21 sojabönor, 32 majs, 13 bomull, 1 sockerbeta, 5 raps och 8 färgförändrade nejlikor.²²

3.11 Stora genetiska skillnader mellan tomater

Efter århundranden av växtförädling har tomaten gått från att vara en vild växt med frukter i storlek som en ärt till att producera frukter i alla möjliga färger, former och storlekar. Idag försöker forskare ta reda på vilka mutationer som under förädlingens gång lett till denna mångfald. Den informationen kan vägleda vidare förädling. Hittills har forskare mest fokuserat på små mutationer som till exempel att ett enstaka baspar bytts ut mot ett annat. Det kan till exempel vara basparet A-T som bytts ut mot G-C.

En forskargrupp i USA har studerat betydligt större förändringar där långa DNA-sekvenser kopierats, försvunnit, lagts till eller flyttats till en annan del av arvsmassan. Det kallas strukturella mutationer.

Forskarna studerade arvsmassan hos 100 varianter av tomat, från vilda tomater på Galapagosöarna till den tomat som vanligtvis används vid ketchuptillverkning. De identifierade nästan 240 000 strukturella mutationer. Många av dem ändrade genuttrycket, det vill säga hur mycket protein som produceras från en viss gen. De identifierade till exempel en gen som när den finns i flera kopior i tomatens arvsmassa ger 30 procent större frukter än plantor med bara en kopia. Plantor som saknar genen producerar inga frukter alls.²³

4 Djur



Tjurkalven Cosmo. Foto: Alison Van Eenennaam

4.1 Tjur som är designad att få 75 procent tjurkalvar

I april 2020 föddes kalven Cosmo på en försöksgård i Kalifornien. Cosmos arvs massa hade modifierats med hjälp av CRISPR/Cas9 redan på embryostadiet. Inom köttindustrin är tjurar mer kostnadseffektiva eftersom de växer snabbare och ger mer kött. Därför var syftet med forskningsprojektet att försöka ta fram avelsdjur som ger fler tjur- än kvigkalvar i avkomman.

Nötkreatur har liksom de flesta andra däggdjur två könskromosomer som bestämmer det biologiska könet. En hona har två X-kromosomer (XX) och en hane har en X- och en Y-kromosom (XY). Den faktor som avgör ifall ett embryo ska utveckla hanliga karaktärsdrag är genen SRY som finns på Y-kromosomen. Forskarna bakom studien ville föra in en SRY-gen på en helt annan kromosom (nummer 17 som inte är en könskromosom) för att undersöka om alla individer med en SRY-gen utvecklas till hanar, även om genen inte sitter på Y-kromosomen. CRISPR/Cas9 användes för att kunna bestämma var i arvs massan SRY-genen skulle hamna.

När Cosmos fötts och hela hans arvs massa kunde analyseras stod det klart att han inte bara hade en extra, utan totalt sju SRY-gener på kromosom 17, men bara på den ena kromosomen i kromosomparet. Eftersom han har den "vanliga" SRY-genen på Y-kromosomen så går det ännu inte att veta ifall de extra SRY-generna på kromosom 17 bidrar till utvecklingen av hanliga karaktärsdrag. När Cosmo om några år är köns mogen kan han användas som avelsdjur, och kommer då att föra de extra SRY-generna vidare till några av sina avkommor. Då får forskarna svar på om alla individer som har SRY-gener, oavsett vilken kromosom de sitter på, blir hanar. I teorin borde 75 procent av Cosmos avkommor i så fall vara tjurkalvar. Förutom de kalvar som förväntas ärva en Y-kromosom (50 procent), borde ytterligare en andel (25 procent) ärva den kromosom i kromosompar 17 som har de "nya" SRY-generna. Experimentet är ett pionjärförsök och långt ifrån perfekt. Till exempel var det inte meningen att Cosmo skulle få sju extra SRY-gener utan bara en, vilket visar att metoden måste förfinas ytterligare. Cosmos och hans avkommor kommer därför sannolikt aldrig nå marknaden som kött djur utan stannar på försöksgården.

Även inom andra delar av livsmedelsproduktionen är djur av det ena könet mer användbart än det andra. Äggproducenter vill till exempel ha höns som värper och tuppkvacklingar avlivs. Även grisuppfödare föredrar suggor eftersom galtar måste kastreras för att inte köttet ska få en oönskad bismak. Forskarna som fött upp Cosmo menar därför att både djurvälstånd och miljö kan gynnas utan att produktionen minskar, om man med genteknik kan styra andelen hanar och honor som föds.²⁴

4.2 Genetiskt modifierad gris godkänd i USA

I mitten av december 2020 godkändes en genetiskt modifierad gris i USA. *GalSafe*, som grisen kallas, godkändes för både terapeutiska ändamål och som livsmedel. Det är det andra modifierade djuret som godkänns som livsmedel. Det första var atlantlaxen *AquaAdvantage* som godkändes i USA 2015 och i Kanada 2017. De modifierade laxarna växer snabbare under sin tidiga utveckling. I slutänden blir de ungefär lika stor som lax som inte modifierats. *GalSafe* har modifierats så att kolhydraten alfa-gal saknas på cellernas yta. Alfa-gal tros öka risken för avstötning vid xenotransplantation, det vill säga transplantation av celler, vävnader eller organ mellan arter.

Personer som är allergiska mot kött är allergiska mot just kolhydraten alfa-gal. Det som tros utlösa allergin är fästingbett. Fästingar har alfa-gal i sin saliv och vid ett bett överförs kolhydraten genom huden. Hos vissa individer bildas då IgE-antikroppar mot alfa-Gal. När individen sedan äter kött och därmed får i sig alfa-gal utlöses en allergisk reaktion.

Det huvudsakliga målet för företaget bakom *Galsafe* är inte livsmedelsproduktion utan att utveckla medicinska produkter som till exempel blodförtunningsmedel fritt från alfa-gal. Ett långsiktigare mål är att kunna transplantera organ från gris till människa.²⁵

4.3 Djurvärlden får surrogatpappor med genteknik

Inom djuravel är vissa egenskaper mer önskvärda än andra. Hos produktionsdjur handlar det ofta om egenskaper som ger högre avkastning, till exempel kor som ger mycket mjölk eller höns som lägger många ägg. Det kan också röra sig om egenskaper som ger ökad motståndskraft mot sjukdomar. För att påskynda utbredningen av önskvärda egenskaper i populationer av produktionsdjur har brittiska forskare utvecklat en metod för surrogatfaderskap. Forskarna bakom studien började med att inaktivera en gen som heter NANOS2 i embryon från ko, gris, get och mus. Inaktiveringen utfördes med CRISPR/Cas9. Eftersom NANOS2 är viktig för fertiliteten resulterade genomredigeringen i att alla hanar föddes infertila. De infertila hanarna fick sedan stamceller från donatorer transplanterat till testiklarna och började därefter producera spermier som innehöll arvsmassan från donatorn. På det här sättet skulle avelshanar i framtiden kunna användas till att sprida genvarianter från mer genetiskt värdefulla hanar.²⁶

4.4 Virusresistenta grisar och höns med CRISPR/Cas9

Virussjukdomen *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome* (PRRS) påverkar luftvägarna och reproduktionen och klassas som en av de allvarligaste grissjukdomarna av FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation. Andra virus som orsakar sjukdom hos gris är coronavirusen *transmissible gastroenteritis* (TGE) och *porcine delta coronavirus* (PDCoV). Spädgrisar drabbas särskilt svårt av coronavirus med vattniga diarréer och hög dödlighet som följd.

Under 2007 konstaterades fall av PRRS i Sverige, ett utbrott som bekämpades framgångsrikt och Sverige är idag fritt från PRRS-viruset. PRRS lyder under den svenska epizootilagen, en lag som reglerar allmänfarliga djursjukdomar som kan spridas genom smitta bland djur eller från djur till människa. TGE och PDCoV är anmälningspliktiga sjukdomar, men har hittills aldrig påträffats i Sverige.

För att ta sig in i en värdorganisms celler och infektera använder sig virus av mottagarproteiner som sitter på ytan av värdens celler. Forskare har med gensaxen CRISPR/Cas9 inaktiverat mottagarproteiner för PRRS och TGEV hos grisar. När grisarna infekterades med de båda virusen höll sig de genomredigerade grisarna friska medan de i kontrollgruppen insjuknade. De redigerade grisarna var också mindre mottagliga för PDCoV.

Forskare vid Roslininstitutet i Edinburgh har tidigare använt CRISPR/Cas9 för att avla fram grisar med motståndskraft mot PRRS-viruset. De har ett samarbete med det brittiska företaget *Genus PIC* som i sin tur samarbetar med det statsägda företaget *Beijing Capital Agribusiness Co Ltd*. I Kina satsar man på att marknadsintroducera de PRRS-resistenta grisarna. Vid Roslininstitutet har man även använt gensaxen för att avla fram grisar som är motståndskraftiga mot afrikansk svinfeber.²⁷

Aviärt leukosvirus finns i flera varianter och kan ge upphov till olika former av tumörer hos tamhöns. Förutom tumörer kan viruset leda till minskad äggproduktion och mindre ägg. Sjukdomen är ovanlig bland kommersiella tamhöns i Sverige, men förekommer sporadiskt bland hobbyhöns. Viruset tar sig in via ett mottagarprotein på ytan av hönsens celler. En av varianterna av aviärt leukovirus kallas J. I en studie som publicerades under året beskriver forskare hur de avlat fram höns med motståndskraft aviärt leukovirus-J. De använde sig av gensaxen CRISPR/Cas9 och avlägsnade en bit av den gen i höns som kodar för mottagarproteinet. Det ledde till att hönsen blev resistenta mot viruset.²⁸

4.5 Genetiskt modifierade insekter

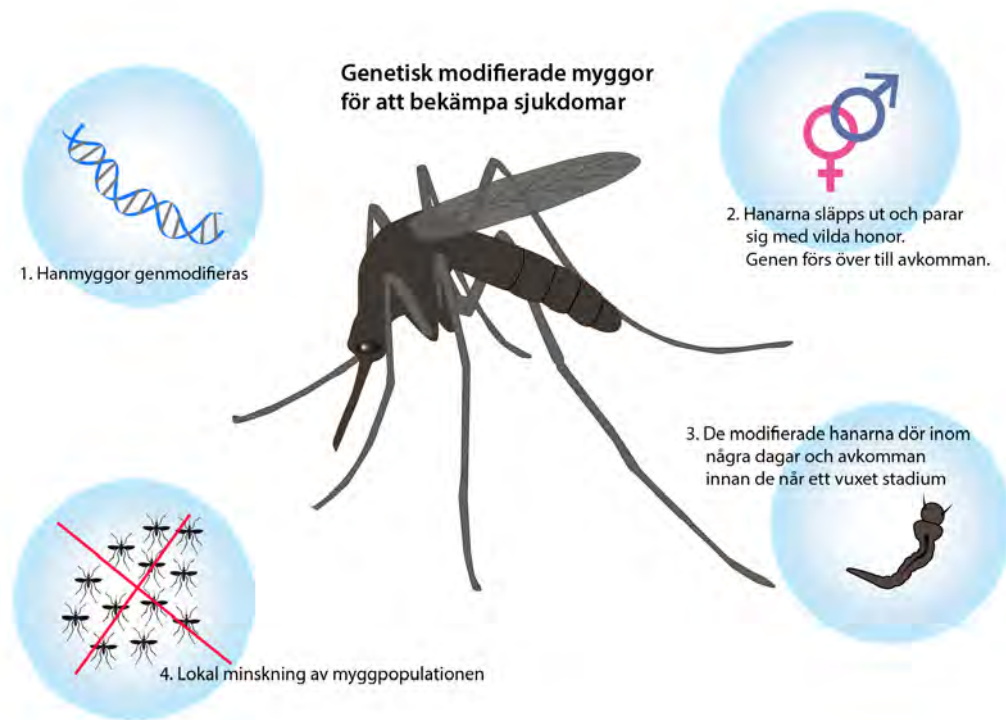


Mygga av arten *Aedes aegypti*. Foto: James Gathany, Center for Disease Control and Prevention

Flera allvarliga sjukdomar som malaria, denguefeber och gula febern sprids via myggor. Andra insekter är skadegörare i lantbruket. Sedan 1950-talet har olika arter av insekter steriliserats med hjälp av strålning och sedan släppts ut i sin naturliga miljö. Det är ett sätt att minska en population av insekter som sprider sjukdomar, eller skadar det människan odlar. Logiken bakom det hela är att när sterila hanar parar sig med honor i naturen produceras ingen avkomma och populationen minskar. En nackdel med tekniken är att insekternas överlevnadsförmåga kan försämrats på grund av strålningen. Det gör att de sterila insekterna får svårare att konkurrera med sina artfränder i naturen. En annan nackdel är att det inte går att separera hanar från honor. Helst ska bara hanar släppas ut eftersom det är honorna som sprider sjukdom och lägger ägg på grödorna. En strategi som testats i drygt tio år är att med hjälp av genetisk modifiering minska populationer av sjukdomsframkallande myggor. Under de senaste åren har genteknik även testats på växtskadegörare i jordbruket.

4.5.1 Andra generationens genetiskt modifierade myggor godkänns i Brasilien

Det första fältförsöket med genetiskt modifierade myggor genomfördes 2009 på Caymanöarna. Det var det brittiska företaget *Oxitecs* myggor av arten *Aedes aegypti* som testades. *Aedes*-myggor sprider sjukdomar som denguefeber, zika, chikungunya och gula febern. Under 2014 godkände Brasilien de modifierade myggorna för kommersiell användning. Sedan dess har tekniken utvecklats och 2020 godkände Brasilien myggor som modifierats på ett lite annat sätt, men med samma syfte. I båda fallen är det enbart hanar som släpps ut i miljön där de parar sig med vilda honor. Den första generationens myggor var modifierade så att alla individer i avkomman dog. De myggor som nu godkänns i Brasilien är modifierade på så sätt att bara de individer i avkomman som är honor dör, medan hanarna överlever. I de försök som hittills genomförts har myggpopulationerna minskat med över 90 procent.²⁹



Första generationens genetiskt modifierade myggor. Illustration och copyright: Gunilla Elam.

4.5.2 Klartecken för försök med modifierade myggor i USA

Under året har *Oxitecs Aedes*-myggor fått klartecken att släppas ut på Florida Keys, en ögrupp utanför Miami. Försöket kommer enligt beräkningarna att starta 2021. Det blir då första gången genetiskt modifierade myggor släpps ut i USA.³⁰

4.5.3 Myggor modifierade med human antikroppsgen

En individ som återhämtat sig efter denguefeber kan drabbas igen. Dengueviruset finns nämligen i fyra olika genetiska varianter, så kallade serotyper. Om en individ som tillfrisknat återinfekteras av en annan serotyp blir sjukdomsbilden allvarligare och kan vara livshotande.

I blodet hos en tidigare infekterad individ, upptäckte forskare en antikropp som kunde binda till samtliga serotyper och förhindra viruset från att infektera celler. I en studie som publicerades under året beskrivs hur de *Aedes*-myggor som sprider sjukdomen modifierades med fragment av genen som kodar för antikroppen. Myggorna utfodrades med blod infekterat med var och en av de fyra serotyperna. Resultaten från försöken visade att de modifierade myggorna inte hade några mätbara nivåer av dengueviruset i sin saliv. Forskarna menar att de modifierade myggorna skulle kunna användas för att kontrollera denguefeber och att en gendrivare kan kopplas till antikropsfragmenten för att snabbt sprida egenskapen i en population av *Aedes*-myggor.³¹

4.5.4 Drivkrafter för lokalbefolkningen att delta i forskningsprojekt

Target Malaria är ett icke-vinstdrivande forskningskonsortium vars mål är att utveckla och dela med sig av tekniker för att kontrollera malaria. I konsortiet ingår bland annat forskare, riskbedömningsexperter och experter på lagstiftning. De finns också en kommitté som ska ge råd i etiska frågor. Konsortiet arbetar i Burkina Faso, Uganda och Mali. Forskarna inom konsortiet arbetar bland annat med genetiskt modifierade malariamyggor och myggor som bär på en gendrivare så att de gener myggorna modifierats med sprider sig snabbt i en myggpopulation. De arbetar också med mer grundläggande forskning. En viktig del av arbetet är att engagera lokalbefolkningen. Under året publicerades en vetenskaplig artikel där forskare undersökt vilka drivkrafter som gör att befolkningen engagerar sig i försöken att på olika sätt kontrollera malaria. Undersökningen genomfördes i byn Bana i Burkina Faso där *Target malaria* arbetat sedan 2012.

Den främsta anledningen till att delta i forskningsaktiviteterna var en önskan om ett bättre skydd mot myggbett och malaria för sig själva och sina familjer. En annan viktig drivkraft var att kunna bidra till en bättre framtid utan malaria. Särskilt unga människor som hjälpte till att samla in myggor angav att anledningen till att de deltog var för att skaffa sig ny kunskap om myggor och malariaöverföring. I vissa fall kunde den nya kunskapen översättas till beteenden bland människor som kan begränsa exponeringen för myggor. Ytterligare argument var den finansiella kompensationen för att delta i projektet och byns image både på nationell och internationell nivå.³²

4.5.5 WHO uttalar sig om genetiskt modifierade myggor

I ett uttalande konstaterar Världshälsoorganisationen (WHO) att vektorburna sjukdomar orsakar mer än 700 000 dödsfall årligen. Med vektorburna sjukdomar menas de som sprids till människa via en annan organism, oftast insekter eller andra leddjur. De menar att alla metoder för att minska sjukdomstrycket, inklusive användningen av genetiskt modifierade myggor, bör undersökas. De anser vidare att det bör finnas tydliga styrmekanismer för att utvärdera eventuell påverkan på hälsa och miljö när modifierade myggor släpps ut i miljön.³³

4.5.6 Försök i miljön med genetiskt modifierade kålmalar

I juli 2017 gav Jordbruksdepartementet i USA tillstånd för fältförsök med genetiskt modifierade kålmalar. Under 2020 publicerades resultat från försöket. Kålmalen är en allvarlig skadegörare på kålväxter som raps, vitkål och broccoli. Det är malens larver som får sin näring från kålväxter och globalt orsakar de skördeförluster för miljarder amerikanska dollar årligen. Det vanligaste sättet att kontrollera kålmalen är att använda insekticider, men kålmalen har på många håll utvecklat resistens mot flera typer av bekämpningsmedel. Det gäller även biologiska växtskyddsmedel som *Bt*-preparat. *Bt*-preparat framställs från jordbakterien *Bacillus thuringensis* och sprids över fälten. Vissa gener i bakteriens arvsmassa producerar proteiner som är skadliga för vissa insektsarter, bland annat kålmalen. Samma gener har använts för att modifiera bland annat majs, aubergine och bomull och därmed gjort dem resistenta mot skadegörare. Dessa grödor kallas *Bt*-grödor. Det var dock när *Bt*-preparat användes som kålmalspopulationer utvecklade resistens mot bakteriens protein.

Kålmalarna har modifierats av det brittiska företaget *Oxitec*. Företaget står också bakom en rad andra insekter som modifierats på samma sätt som kålmalen, till exempel två arter av malariamyggor och borrhugor, en skadegörare på över 250 växtarter. I samtliga fall är det hanar som släpps ut i miljön. När de parar sig med vilda honor gör den gen de modifierats med att honorna i avkomman dör innan de hunnit utvecklas till fjärilar. Därmed minskar populationen.

I de experiment som utfördes släpptes modifierade hanar och lika många icke modifierade hanar ut över ett kålfält. Malarna släpptes ut och fångades in vid sex olika tillfällen. Sammanlagt släpptes cirka 10 000 malar av vardera ut. Försöken genomfördes för att undersöka om det var någon skillnad i beteende mellan de modifierade och de icke modifierade. Det visade sig att det inte var någon större skillnad, vilket enligt forskarna är viktig information för att kunna gå vidare med ytterligare experiment. Det långsiktiga målet är att använda de genetiskt modifierade malarna för att reducera de skador larverna orsakar och minska användningen av bekämpningsmedel.³⁴

5 Människa och medicin



5.1 Covid-19 och genteknik

Många forskare runtom i världen ställde om sin forskning under pandemiåret 2020 och började studera viruset sars-cov-2 som orsakar sjukdomen covid-19. I många fall kom genteknik till användning, inte minst när det gäller den rekordsnabba kartläggningen av virusets arvsmassa, PCR-tester för diagnos och utvecklingen av mRNA-vacciner. En avgörande faktor till det snabba arbetet är att den gentekniska utvecklingen har tagit stora kliv framåt de senaste åren.

5.1.1 Genetisk kartläggning av sars-cov-2

I januari 2020 isolerades virus från patienter som insjuknat i covid-19 och de första arvsmassorna från sars-cov-2 sekvensbestämde. Ett år senare, i januari 2021, uppgår antalet arvsmassor som sekvensbestämts till 260 000. Med den genetiska informationen kan forskare räkna ut när utbrottet startade, följa hur det sprids över världen och hur det förändras (muterar). På så sätt har modern genteknik gjort det möjligt att för första gången följa en pandemi i real-tid.

Arvsmassan hos sars-cov-2 består av RNA som liksom DNA är uppbyggt av nukleotider. Nukleotiderna i DNA och RNA är uppbyggda av en kvävebas, en sockermolekyl och en fosfatgrupp och brukar förkortas utifrån den kvävebas de innehåller. A, G, C, T för DNA och A, G, C och U för RNA. Det är den inbördes ordningen av nukleotiderna som kartläggs vid en sekvensbestämning. Ett virus består i stor sett bara av sin arvsmassa och ett skyddande hölje. Virusets strategi för att sprida sig är att föra in sin arvsmassa i värdens celler och kapa cellernas proteintillverkning. På så sätt tvingar viruset cellen att tillverka nya virus som tar sig vidare och infekterar nya celler. De flesta sjukdomssymtom som uppstår vid en virusinfektion beror på immunförsvarets ansträngning att slå ner infektionen.

Genom att jämföra arvsmassan hos sars-cov-2 med andra virus, vars genetiska information finns samlad i öppna databaser, har forskare sett att det nästan är identiskt med ett coronavirus som infekterar fladdermöss. Det är därför troligt att sars-cov-2 härstammar från fladdermöss men har utvecklat en förmåga att även infektera människor. Det händer att virus byter värd och sjukdomarna de orsakar kallas zoonoser.

Forskare har också kunnat fastställa att viruset "hoppade" till människa någon gång i november 2019. Tidpunkten kunde bestämmas genom att jämföra virus som infekterat olika patienter. Det forskare upptäckte var att de virus som florerade var genetiskt mycket lika varandra. Eftersom genetisk variation uppstår över tid genom spontana mutationer och man vet ungefär hur ofta det sker, så går det att "åldersbestämma" den nya virusstammen. När fler och fler arvsmassor sekvensbestäms blir det också möjligt att följa hur viruset sprider sig och när nya mutationer uppstår.

5.1.2 PCR-tester för diagnosticering av covid-19

Informationen om virusets arvs massa har också varit avgörande för att kunna utveckla PCR-tester. Med ett PCR-test upptäcks en pågående infektion av sars-cov-2 genom att mäta förekomsten av virusets arvs massa i ett sekretprov som tagits långt upp i näsan eller i svalget. PCR är en förkortning av engelskans *Polymerase Chain Reaction*. Nästan all påvisning av sars-cov-2 görs med en så kallad realtids-PCR som är en kvantitativ mätning av viruset. Realtids-PCR innebär att en unik RNA-sekvens hos viruset kopieras upp genom upprepade cykler av upphettning och avkylning. Kopplat till den unika sekvensen finns en så kallad *probe* som utstrålar ljus (fluorescerar) som fångas av en kamera. Ju mer virus som finns i provet desto mer ljus fångas av kameran.

5.1.3 mRNA-vaccin mot covid-19

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) rekommenderade i slutet av 2020 att två mRNA-vaccin mot covid-19 skulle få ett villkorat godkännande. Vaccinen hade utvecklats av företagen Pfizer/BioNTech respektive Moderna och strax efter det att EMA rekommenderat vaccinen godkändes de av EU-kommissionen.

Vacciner hjälper till att förebygga sjukdomar genom att stimulera immunförsvaret och lär det att känna igen ett särskilt smittämne, till exempel ett virus. De vacciner som traditionellt används består av ett försvagat eller inaktiverat virus som provocerar fram en mindre respons från immunförsvaret. Mottagarens immunförsvaret bygger upp en beredskap och kan snabbt slå ner en framtida infektion. Ett mRNA-vaccin skiljer sig från de traditionella vaccinerna eftersom det inte består av ett försvagat virus, utan en mall (mRNA) för att tillverka en liten del av viruset, det så kallade spikeproteinet som viruset använder sig av för att infektera celler. Efter vaccinationen tillverkar mottagarens celler spikeproteinet under en kort period. Kroppens immunförsvaret reagerar då på det nya proteinet genom att tillverka antikroppar som specifikt känner igen sars-cov-2. Vid en framtida infektion av sars-cov-2 är kroppen beredd.

Ett mRNA-vaccin resulterar varken i en tillfällig eller permanent förändring i mottagarens arvs massa. Det handlar alltså inte om genetisk modifiering. Människans arvs massa består av DNA och ligger skyddat i cellkärnan. Eftersom virusets arvs massa består av RNA kan det inte bli en del av människans arvs massa. RNA bryts dessutom ner väldigt snabbt och blir därför en tillfällig besökare i våra celler. RNA-molekyler instabilitet är anledningen till att RNA-vaccin måste förvaras i frysar som håller minst -80 grader och användas direkt efter upptining. För att molekyler inte ska brytas ner innan de når cellerna skyddas de också att ett fetthölje. Problemet som forskare tampats med för att få mRNA-vaccin att fungera är alltså snarare att mRNA bryts ner för snabbt, än att det blir kvar i kroppen.

mRNA-vaccin har flera fördelar jämfört med traditionella vacciner till exempel en snabbare och mer dynamisk framställningsprocess. Det går också snabbare att anpassa ett mRNA-vaccin till ett muterat virus. Enligt rapporter från Pfizer/BioNTech och Moderna ger båda vaccinen ungefär 90–95 procents skydd, men det är oklart hur länge skyddet varar.³⁵ I januari 2021 gav EU-kommissionen ett tredje vaccin ett villkorat godkännande. Vaccinet har utvecklats av AstraZeneca och består också av ett spikeprotein från sars-cov-2 som fogats in i, och levereras till cellerna av, ett oskadliggjort förkylningsvirus. Vaccinet ger inte samma höga skydd men är enklare att hantera eftersom det inte behöver förvaras vid så låga temperaturer som ett mRNA-vaccin.

5.1.4 Tillfälliga lättnader i GMO-lagstiftningen under pandemin

Vissa potentiella behandlingar och vacciner mot covid-19 innehåller försvagade virus eller levande vektorer och omfattas av definitionen av en genetiskt modifierad organism (GMO). EU-kommissionen har godkänt en tillfällig förordning som ska underlätta kliniska prövningar relaterade till covid-19.³⁶ Enligt förordningen undantas prövningsläkemedel för covid-19 kravet på bedömning av miljörisker med GMO.³⁷

5.2 Genterapier

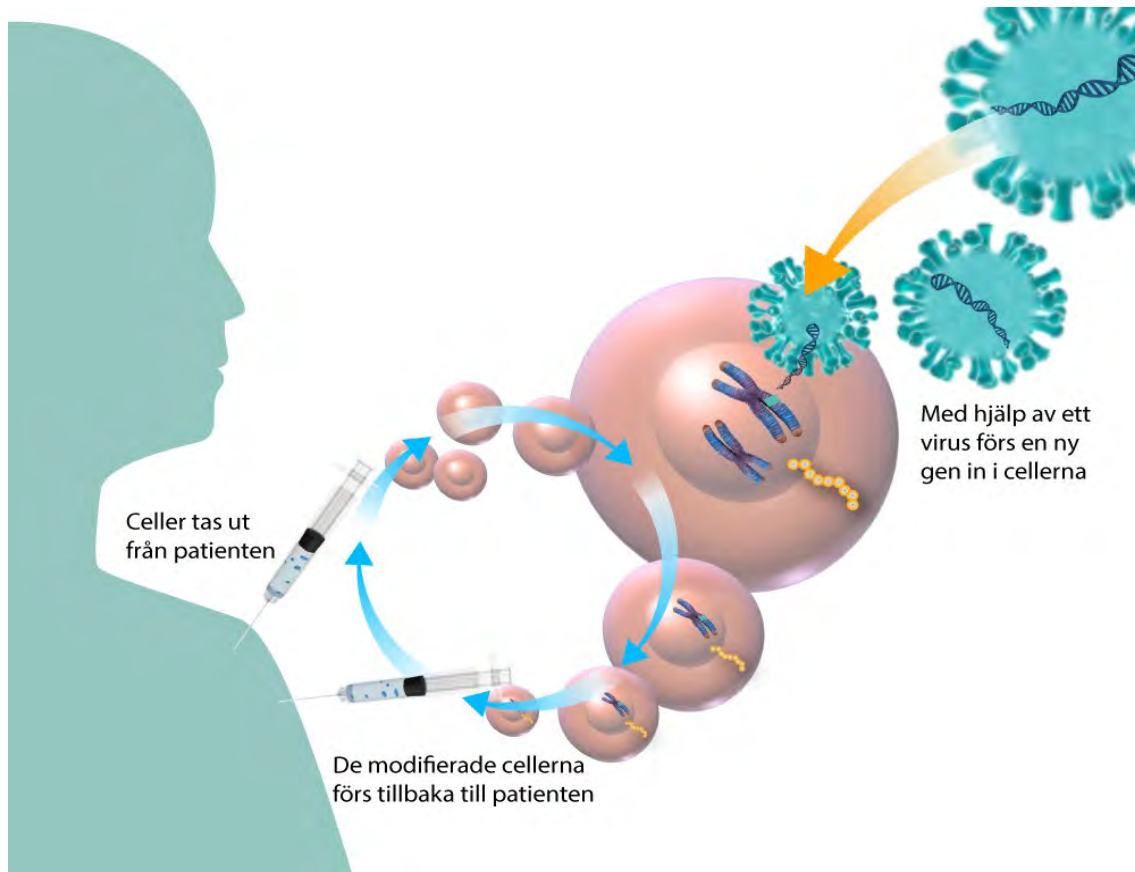
Genterapier används för att behandla genetiska sjukdomar och tillhör gruppen avancerade läkemedel. Genetiska sjukdomar är ett resultat av mutationer, det vill säga förändringar i arvsmassan. Till genetiska sjukdomar räknas de som orsakas av medfödda mutationer, men även mutationer som uppstår i olika organ under livets gång kan orsaka sjukdom. Ett välkänt exempel på det sistnämnda är vissa former av cancer. Vid en genterapi ges DNA eller RNA till patienten i syfte att reglera, reparera, ersätta, addera eller ta bort en muterad gen som orsakar sjukdom.

Det finns tre huvudsakliga kategorier av genterapier:

1. De som baseras på att en terapeutisk gen tillförs med hjälp av en virusvektor.
2. De som baseras på tekniker för genomredigering, till exempel CRISPR/Cas9.
3. De som baseras på syntetiska oligonukleotider som styr genuttryck, till exempel siRNA.

5.2.1 Genterapi med terapeutisk gen i virusvektor

Vid den hittills vanligaste formen av genterapi förs en syntetisk gen in i ett urval av patientens celler för att kompensera för en muterad gen som orsakar sjukdom. Den nya genen kallas för en terapeutisk gen. Genterapin kan liknas vid en transplantation där en ny gen förs in i kroppen istället för ett nytt organ. För att den nya genen ska ta sig in i målcellerna så används en virusvektor som är ett avväpnat virus. Den vanligast strategin vid genterapi är att isolera målcellerna från patienten (eller från en donator), modifiera cellerna med en virusvektor utanför kroppen för att sedan ge cellerna till patienten som behandling.



Genterapi med virusvektor. Illustration och copyright: Gunilla Elam

En typ av genterapier som blir allt vanligare är CAR-T-cellerterapi. De är både en form av genterapi och immunterapi eftersom det är immunceller som modifieras så att de blir bättre på att bekämpa cancer. Vid en CAR-T-cellerterapi är det inte en terapeutisk "frisk" gen som förs in i cellerna utan en typ av immunceller (T-celler) utrustas med en chimär antigenreceptor (CAR) som känner igen tumörceller. I regel görs även fler genetiska modifieringar för att maximera T-cellernas effektivitet att angripa cancer.

Den första genterapin gavs till en patient redan 1990 men efter några tidiga bakslag har det dröjt innan forskare arbetat fram metoder som är tillräckligt säkra och effektiva. De senaste åren har antalet genterapier som nått marknaden ökat och många fler är på gång i kliniska prövningar. Inom EU är totalt nio genterapier som baseras på modifiering av celler med virusvektorer marknadsgodkända. Sex av nio har godkänts de senaste två åren (**Tabell 1**).

Tescartus och Zolgensma EU-godkända 2020

Under 2020 rekommenderade den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommissionen att ge ett villkorat godkännande för två nya genterapier. Det innebär att EMA anser att nyttan med behandlingen är större än den risk som kommer med att de kliniska data som normalt krävs inte är så omfattande. Ett villkorat godkännande ges i regel för att en ny behandling snabbt ska kunna nå patienter med en allvarlig sjukdom som saknar andra behandlingsalternativ. Den ena genterapin heter *Tescartus* och är en CAR-T-cellerterapi för behandling av mantelcellslymfom som är en sorts cancer i lymfsystemet. Den andra genterapin heter *Zolgensma* och är en behandling av spinal muskeldystrofi. *Zolgensma* har uppmärksammats som "världens dyraste läkemedel" med en prislapp på ungefär 20 miljoner SEK per dos.³⁸

I Sveriges lämnades sex ansökningar om att få utföra kliniska försök av genterapier in till Läkemedelsverket, den behöriga myndigheten i Sverige när det gäller kliniska prövningar av genterapier.

Tabell 1. Godkända genterapier inom EU som baseras på terapeutisk gen i virusvektor

Sjukdom	Läkemedel	År för godkännande
Hyperlipoproteinemi typ 1 (fettomsättningsrubbnig)	Glybera*	2012
Melanom (cancer)	Imlygic**	2015
ADA-SCID (svår kombinerad immunbristsjukdom)	Strimvelis	2016
Akut lymfatisk leukemi hos barn och unga samt diffust storcelligt B-cellslymfom i vuxna (cancer)	Kymriah***	2018
Hereditär retinal dystrofi (ärfdig blindhet)	Luxturna	2018
Storcelligt B-cellslymfom (cancer)	Yescarta***	2018
Beta-thalassemia (hemoglobinsjukdom)	Zynteglo	2019
Spinal muskelatrofi (neuromuskulär sjukdom)	Zolgensma	2020
Mantelcellslymfom (cancer)	Tescartus***	2020

*Slutade tillverkas på grund av minskad efterfrågan ** modifierat virus (ej celler) *** CAR-T-cellterapi

5.2.2 Genterapi med oligonukleotider

De genterapier som baseras på oligonukleotider ändrar inte den genetiska koden utan "tystar" istället uttrycket av specifika gener. När en gen uttrycks är den aktiv och den information som finns lagrad i genen omvandlas till en produkt, till exempel ett protein. De oligonukleotider som används i behandlingssyfte är två sorters korta syntetiska bitar av RNA som kallas *antisense-RNA* och *interfererande-RNA* (siRNA) som på olika sätt avbryter tillverkningen av ett protein.

Givlaari EU-godkänd 2020

Under 2020 godkändes en ny genterapi inom EU som baseras på siRNA. Genterapin heter *Givlaari* och är utvecklad för att behandla akut hepatisk porfyri. Sjukdomen orsakas av en brist på ett enzym som behövs vid tillverkningen av hem, en molekyl som bland annat finns i hemoglobin. Enzymets mer exakta roll i produktionen av hem är att omvandla två andra ämnen. När det finns för lite enzym ökar koncentrationen av dessa ämnen som ansamlas och ger sjukdomssymtom. Genterapin går därför ut på att med ett siRNA "tysta" genen som kodar för det ena ämnet och därmed förebygga sjukdomsanfall.³⁹

Tabell 2. Godkända genterapier inom EU som baseras på oligonukleotider

Sjukdom	Läkemedel	År för godkännande
Retinal cytomegalovirus-infektion	Virtaven*	1999
Spinal muskeldystrofi	Spinraza	2017
Ärftlig transtyretinamyloidos	Tegsedi	2018
Ärftlig transtyretinamyloidos	Onpattro	2018
Familjär kylomikronemi	Waylivra	2019
Akut hepatisk porfyri	Givlaari	2020

*Slutade tillverkas på grund av minskad efterfrågan

5.2.3 Genterapi med genomredigering

Med verktyg för genomredigering är det möjligt att med hög precision korrigera och på så sätt 'laga' en muterad gen istället för att ersätta hela genen. Det är också möjligt att slå ut en gen som orsakar sjukdom. Verktygen kallas populärt för gensaxar och den mest kända är CRISPR/Cas9 som utvecklades runt 2012, men tekniker som baseras på till exempel zinkfingernukleaser har använts under längre tid. Ännu finns inga marknadsgodkända genterapier som baseras på genomredigering, men en handfull har nått klinisk prövning i USA och Kina, som är de världsledande nationerna inom klinisk genomredigering.⁴⁰

Den första CRISPR-baserade genterapin som visar behandlingseffekt

Under året kunde forskare för första gången visa att en CRISPR-baserad genterapi gav behandlingseffekt. Genterapin har utvecklats i USA för patienter med de medfödda blodsjukdomarna sicklecellanemi och beta-thalassemi. Båda sjukdomarna orsakas av mutationer som gör att tillverkningen av hemoglobin störs, vilket i sin tur påverkar blodflödet och syretillförseln i kroppen. Många patienter upplever svåra smärtattacker och är beroende av regelbundna blodtransfusioner. Genterapin består av stamceller från donatorer som genomredigerats med CRISPR/Cas9 att tillverka fetalt hemoglobin, en typ av hemoglobin som cellerna vanligtvis slutar tillverka efter födseln. När stamcellerna tillfördes patienterna kunde produktionen av fetalt hemoglobin kompensera för bristen på vanligt hemoglobin.

I ett pressmeddelande från november 2019 rapporteras de första resultaten från studien.⁴¹ För två patienter hade då tre månader passerat sedan behandlingstillfället, och en första bedömning av genterapins säkerhet kunde sammanfattas. I pressmeddelandet redovisas att genterapin inte gav några allvarliga biverkningar och patienterna hade normala halter av hemoglobin i blodet, varav det mesta var fetalt hemoglobin. Ett år senare, i december 2020 kom ett nytt pressmeddelande och samtidigt en vetenskaplig rapport om de två första patienterna.⁴² Antalet patienter som passerat tremånadersgränsen hade då ökat till tio och resultatet var enhetligt, samtliga patienter producerade fetalt hemoglobin. Patienterna mår bättre och de som tidigare behövde regelbundna blodtransfusioner klarar sig nu utan.

Andra genterapier för behandling av hemoglobinsjukdomar utvecklas parallellt av andra forskargrupper. Inom EU är *Zynteglo* en godkänd genterapi för patienter med beta-thalassemi där behandlingsstrategin är att isolera stamceller från patienterna och med hjälp av en virusvektor föra in en ny hemoglobin-gen i dessa. Stamcellerna återförs sedan till patienterna och börjar tillverka fungerande hemoglobin. I en vetenskaplig artikel från december 2020 rapporterar en forskargrupp om en annan behandlingsstrategi som testas kliniskt i patienter med sicklecellanemi. Genterapin baseras på oligonukleotider.⁴³

De första två CRISPR-baserade cancerbehandlingarna har rapporterats säkra

Under 2020 publicerades de första resultaten från två olika kliniska prövningar av genterapier som utvecklats mot olika typer av cancer. Båda genterapierna är CAR-T-cellterapi där CRISPR/Cas9 har använts. Den ena studien bedrivs vid *Penn State University* i USA och testar en genterapi mot behandlingsresistent cancer. Den andra studien genomförs vid *Sichuan University* i Kina. I fokus för den kinesiska prövningen är patienter med en den vanligaste formen av lungcancer. Resultaten från båda studierna visade att inga allvarliga biverkningar kunde kopplas till att patienterna fått genomredigerade celler som behandling. Båda genterapierna testades på patienter med långt framskriden cancer. Syftet med studierna var därför inte att patienterna skulle botas utan främst för att undersöka behandlingens säkerhet.⁴⁴

CRISPR-baserad genterapi testas *in vivo*

I mars 2020 startade den första kliniska prövningen av en CRISPR-baserad genterapi som utförs *in vivo*, alltså direkt i kroppen. Patienterna som ingår i studien har sjukdomen Leber kongenitala amauros, som leder till nedsatt syn eller blindhet. Idag känner man till arton gener som kan vara muterade och orsaka sjukdomen. En grupp av patienter har en mutation i genen CEP290 som korrigerades genom att CRISPR/Cas9 injiceras direkt i ögat. Efter sex månader visade den första patienten inga biverkningar som kunde koppas till behandlingen. Företaget behandlar nu fler patienter men inga resultat angående behandlingseffektivitet har offentliggjorts ännu.⁴⁵

Senare under 2020, i november, startade ytterligare en klinisk prövning av en CRISPR-baserad genterapi som utförs *in vivo*. Det är dessutom den första genterapin med CRISPR/Cas9 som ges systemiskt, alltså inte lokalt i något enstaka organ utan injiceras i blodomloppet. CRISPR/Cas9-komplexet är inkapslat i en läkemedelsbärare (en lipidnanopartikel) som har utvecklats för att söka upp celler i levern som ska genomredigeras. Patientgruppen i fokus har diagnostiserats med den ovanliga sjukdomen ärftlig transtyretinamyloidos som i Sverige även kallas för "Skelleftesjukan". Sjukdomen orsakas av mutationer i genen TTR och leder till att proteinet transtyretin byggs upp felaktigt och klumpar ihop sig i olika vävnader, bland annat i levern. Det leder till en progressiv funktionsnedsättning som på sikt är livshotande. Det finns redan två godkända genterapier för sjukdomen som bygger på oligonukleotider, men dessa behandlingar måste ges kontinuerligt. Den CRISPR-baserade genterapin slår ut den muterade TTR-genen i leverceller och är tänkt att bara ges vid ett behandlingstillfälle. Inga resultat från den kliniska studien har ännu offentliggjorts.⁴⁶

Kliniska prövningar av genterapier som baseras på zinkfingernukleaser

En gensax som utvecklades redan på 1990-talet bygger på zinkfingernukleaser (ZFN). Likt CRISPR/Cas9 kan ZFN klippa i DNA-spiralen på ett förutbestämt ställe i arvsmassan. Ett företag utvecklar parallellt ZFN-baserade genterapier mot HIV, blödarsjuka och två olika mukopolysackaridoser (Hunters syndrom och Hurlers syndrom).

HIV tar sig in i immunceller genom receptorn CCR5 och bryter långsamt ner immunförsvaret. Sjukdomen eskalerar när en grupp immunceller, T-hjälparcellerna, har minskat i antal till en så kritisk nivå att kroppen inte kan försvara sig mot en vanlig infektion. Strategin bakom den genterapi som testas kliniskt är att slå ut CCR5-genen med ZFN i T-hjälparceller. På så sätt är syftet att göra cellerna immuna mot viruset. En annan forskargrupp utvecklar samtidigt en genterapi med liknande strategi men där CRISPR/Cas9 används. I en publicerad artikel rapporteras från den studien svårigheter med att slå ut alla CCR5-receptorer på immuncellerna.⁴⁷

Hemofili B är en typ av blödarsjuka som orsakas av en mutation i den gen som kodar för koagulationsfaktor IX. En patient med blödarsjuka drabbas ofta av smärtsamma blödningar i leder och muskler som med tiden kan leda till funktionsnedsättningar och kronisk smärta. I en genterapi som testas kliniskt är strategin att låta ZFN klippa upp DNA-strängarna där genen för koagulationsfaktor IX sitter och föra in en ny icke-muterad gen.

Två besläktade sjukdomar som kallas för Hurlers syndrom och Hunters syndrom orsakas av brist på enzymer som deltar i nedbrytningen av olika ämnen i kroppen. Utan nedbrytningen lagras ämnena i kroppen och skadar organ som till exempel hjärna, hjärta, lever, leder och lungor. I två olika kliniska prövningar testas genterapier för sjukdomarna. Strategin bakom genterapierna är att låta ZFN klippa upp DNA-strängarna där generna för enzymerna finns, och föra in nya icke-muterade gener. På så sätt ska cellerna förmås att tillverka de enzymer som saknas.

5.2.4 Bakslag för genterapiförsök för ovanlig muskelsjukdom

Vid en klinisk prövning testas ett nytt läkemedel på människor för att bedöma dess säkerhet och behandlingseffekt. Innan en genterapi anses redo att testas på människor krävs prekliniska data, det vill säga resultat från studier av celler och försöksdjur, som styrker att läkemedlet kan antas vara säkert och ha en behandlingseffekt. Det händer ändå att människor som testar ett nytt läkemedel får allvarliga biverkningar och avlider.

Enligt ett pressmeddelande från företaget *Audentes* avled tre unga patienter med sjukdomen X-bunden myotubulär myopati under en klinisk prövning av en genterapi.⁴⁸ Sjukdomen orsakas av en ofullständig utveckling av muskelceller som leder till muskelsvaghet. Det finns ingen behandling mot sjukdomen och patienten förväntas inte överleva sin tvåårsdag. Gemensamt för de tre patienter som avlidit under de kliniska försöken är att de var något äldre, vägde mer och behandlades därför med en högre dos av läkemedlet. Den exakta orsaken till dödsfallen är ännu inte klarlagd men två av patienterna drabbades av blodförgiftning och alla tre fick svåra leverskador. Ytterligare 20 patienter har fått behandlingen utan att drabbas av komplikationer. Generellt sett är det ovanligt att patienter som ingår i genterapiförsök drabbas av allvarliga biverkningar.

5.2.5 Höga kostnader försvårar användningen av genterapier

När en genterapi godkänns i EU så görs i regel en bedömning i Sverige ifall regionerna bör använda den nya behandlingen eller inte. Rekommendationerna lämnas av rådet för nya terapier (NT-rådet) i nära samarbete med Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. NT-rådet består av experter från Sveriges alla regioner. Rådet ska säkerställa en rättvis, jämlik och ändamålsenlig användning av läkemedel så att gemensamma resurser nyttjas på bästa sätt. Bedömningen baseras på den etiska plattformen (principer som beslutats av Sveriges riksdag) och en hälsoekonomisk värdering av läkemedlet. I en hälsoekonomisk värdering vägs kostnaden för läkemedlet mot samhällets vilja att betala för det.

Nio av femton genterapier som godkänns av EU har hittills utvärderats av NT-rådet och rekommendationer har lämnats (**Tabell 3**).



En genterapis väg från forskningslaboratoriet till patienter på svenska sjukhus.

Två genterapier, *Yescarta* och *Kymirah*, som båda är CAR-T-cellterapier för behandling av cancer, rekommenderas av NT-rådet. För tre andra genterapier rekommenderas användning med vissa restriktioner, som att annan befintlig behandling inte fungerat för patienten. Eftersom genterapier är en relativt ny företeelse är långtidseffekterna svåra att förutse, och det är därmed även svårt att väga nyttan mot kostnaden. Avsikten med flera genterapier där en terapeutisk gen förs in i patientens celler, är att bota sjukdomen vid ett enda behandlingstillfälle. Genterapier har därför potential att minska sjukvårdskostnader över tid eftersom en patient som fått genterapi inte förmodas behöva vård och annan behandling för sjukdomen under resten av livet.

Den allra största utmaningen för regionerna är att genterapier är oerhört dyra. En dos med *Zolgesma* eller *Zynteglo*, som båda baseras på genetiskt modifierade celler, kostar mellan 17–20 miljoner kronor, vilket är en betydande summa i regionernas årsbudget. Genterapier som baseras på oligonukleotider är mindre kostsamma per dos, med de ges å andra sidan vid flera tillfällen. *Spinraza* beräknas till exempel kosta 4,8 miljoner under första behandlingsåret och sedan 2,4 miljoner årligen under resten av patientens liv. De CAR-T-cellterapier som rekommenderas av NT-rådet är lite billigare och kostar mellan 3,2 och 3,5 miljoner kronor per dos. Det förs diskussioner om alternativa sätt att betala för genterapier, till exempel genom avbetalningsplaner, flexibla budgetar, en särskild pott för genterapier eller så kallad riskdelningsbetalning då hela eller delar av betalningen görs först när läkemedlet visat sig fungera. Den senare modellen används i olika form av Storbritannien, Tyskland, Spanien, Italien och Frankrike för *Yescarta* och *Kymirah*.⁴⁹

Tabell 3. EU-godkända genterapier som utvärderats av rådet för nya terapier i Sverige

Produktnamn	Sjukdom	Rekommenderad användning
Kymirah	Storcelligt B-cellslymfom hos vuxna	Nej eftersom behandlingseffekten anses svårbedömd.
Kymirah	Akut lymfatisk leukemi hos barn och unga	Ja.
Luxturna	Hereditär retinal dystrofi (ärfdig blindhet)	Nej , läkemedlet bedöms inte som kostnadseffektivt bl.a. eftersom behandlingseffekt inte uppnås hos alla patienter.
Yescarta	Diffust storcelligt B-cellslymfom	Ja.
Zolgensma	Spinal muskelatrofi	Regioner uppmanas att avvakta med användning tills NT-rådets utredning är klar.
Zynteglo	Beta-thalassemia	Nej. Sjukdomens svårighetsgrad bedöms som måttlig och kostnaden mycket hög i förhållande till nyttan.
Spinraza*	Spinal muskelatrofi	Ja , för vissa patienter och i samråd med särskilt behandlingsråd.
Onpattro*	Ärfdig transtyretinamyloidosis	Ja , om patientens tillstånd försämras trots annan behandling.
Tegsedi*	Ärfdig transtyretinamyloidosis	Ja , om patientens tillstånd försämras trots annan behandling.
Waylivra*	Familjär kylomikronemi	Nej , den kliniska nyttan anses svårbedömd.

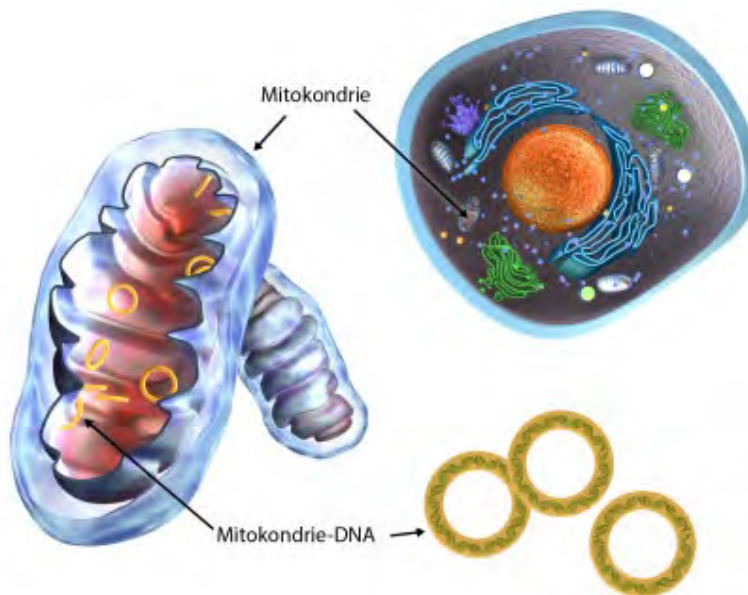
*genterapier som baseras på oligonukleotider

5.2.6 Genterapier för mitokondriella sjukdomar med basredigering?

En ny teknik har utvecklats som gör det möjligt att göra små förändringar i mitokondriellt DNA med så kallad basredigering. Mitokondrier är organeller som förser cellen med energi och har sitt eget DNA. Speciellt för det DNA som finns i mitokondrierna är att det inte ärvs från båda föräldrarna utan bara från mamman. Ungefär 150 sjukdomar orsakas av mutationer i mitokondrie-DNA, de flesta är allvarliga och obotliga. Utvecklingen av den nya basredigeraren antyder att några av dessa i framtiden skulle kunna botas med hjälp av genterapi.

Det mest välkända verktyget för genomredigering, CRISPR/Cas9, går inte att använda för att förändra mitokondriellt DNA. Det beror på att de komponenter som bygger upp verktyget inte kan ta sig genom det membran som omsluter mitokondrien. Den nyutvecklade basredigeraren kan däremot ta sig in i mitokondrier och ändra de enskilda "bokstäver" som bygger upp den genetiska koden (A, T, C, G). Bokstäverna representerar baser som i de dubbla DNA-strängarna bildar baspar. Basredigeraren klarar att ändra till exempel basparet C-G till T-A utan att, som CRISPR/Cas9, först klippa itu DNA-spiralen.

Det nya verktyget baseras på ett toxin som sköter genomredigeringen. Toxinet kommer ursprungligen från en bakterie som använder det för att döda andra bakterier genom att, en bas i taget, ändra alla C till T i motståndarens arvsmassa. Till slut blir den andra bakteriens arvsmassa oläslig. I den nya metoden för basredigering vägleds toxinet av TALE-proteiner. Precis som ett guide-RNA i CRISPR/Cas9 kan TALE-proteiner designas på förhand och visa vägen till en specifik plats i arvsmassan. Tekniken beskrevs i en vetenskaplig artikel som publicerades i *Nature* och genomredigeringen gjordes *in vitro* på mänskliga celler som odlats i en petriskål.⁵⁰



Inuti växt- och djurceller finns mitokondrier som förser cellen med energi. I mitokondrierna finns också DNA som ibland muterar och orsakar sjukdom. Illustration och copyright: Gunilla Elam.

5.2.7 CRISPR/Cas9 inte redo för ärftlig genomredigering anser expertkommitté

I november 2018 tillkännagav en kinesisk forskare att han genomredigerat mänskliga embryon med gensaxen CRISPR/Cas9 och implanterat dessa i en kvinnas livmoder. Nio månader senare såg världens första genomredigerade människor dagens ljus. Få nutida biologiska experiment har väckt starkare reaktioner både i forskarsamhället och hos allmänheten, och kritiken mot den kinesiske forskaren har varit hård. Bland annat klandras forskaren för att han på ett slarvigt och riskabelt sätt använt en ny teknik på människor innan tillräcklig kunskap finns om alla dess konsekvenser.

I kölvattnet av den här händelsen tillsattes en internationell kommitté bestående av experter inom bland annat genetik, etik, juridik och medicin. Kommittén har arbetat med att kartlägga kunskapsläget om genomredigering i allmänhet, samt risker och möjligheter kopplat till ärftlig genomredigering av människor. Ärftlig genomredigering utförs i könsceller (äggceller och spermier) eller tidiga embryon vilket leder till att de genetiska förändringarna kan komma att överföras till nästa generation. När genterapier utvecklas utförs det alltid med somatiska celler som inte ingår i fortplantningen. Den genetiska förändringen påverkar då bara patienten.

I september 2020 offentliggjordes en rapport som kommittén sammanställt där de betonar att CRISPR/Cas9 i dagsläget inte har tillräckligt hög precision för att användas vid ärftlig genomredigering. Detsamma gäller andra genomredigeringstekniker. Om det i framtiden skulle bli tillräckligt säkert, bör det användas vid ytterst få situationer för att bota sjukdomar som orsakas av mutationer i en enskild gen, föreslår experterna i rapporten. De tillägger att om en sjukdomsalstrande mutation korrigeras så ska resultatet vara en genvariant som är vanligt förekommande i den aktuella populationen. Rent konkret vill kommittén se en internationell och vetenskaplig rådgivande panel som kan säkerställa insyn i, och uppföljning av, forskningsprojekt där ärftlig genomredigering ingår. Panelen skulle vägleda kliniker och berörda myndigheter i länder som överväger att tillåta ärftlig genomredigering. Kommittén föreslår också att samma panel bör kunna vara en "hotline" för visselblåsare som misstänker att experiment utförs på ett olagligt eller oetiskt sätt.⁵¹

6 Gendrivare

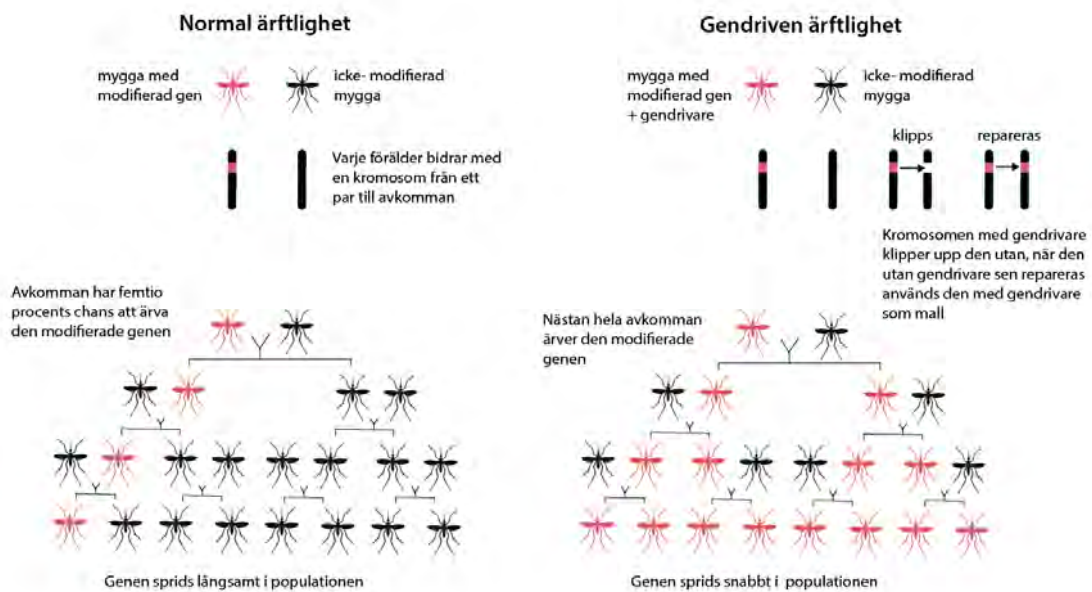


Veteax med och utan axfurasios. Foto: Keith Weller, USDA.

En genvariant (allel) som ökar chansen för en individ att överleva och fortplanta sig, sprider sig och blir kvar i en population. Enligt del lagar som genteknikens fader, Gregor Mendel, formulerade ärver hälften av avkomman en viss allel. Det gäller oavsett om det rör sig om råttor, älgar, förgätmigej, människa eller någon annan organism. Men i de flesta organismer finns också DNA-sekvenser som bryter mot Mendels lagar. De kallas ibland själviskt DNA eller själviska gener och sprider sig snabbt i en population även i de fall det är negativ för arten. Det finns olika typer av själviskt DNA. Vissa DNA-sekvenser kopierar sig själv till andra delar av arvsmassa (*copy-and-paste*), medan andra klipps ut och flyttas till annan plats (*cut-and-paste*).

Forskare har inspirerats av det själviska DNA:t och redan i slutet av 1960-talet fanns tankar på att själviskt DNA skulle kunna användas för att snabbt driva en egenskap genom en population av sjukdomsframkallande insekter. Det var dock inte förrän gensaxen CRISPR/Cas9 utvecklats som forskningen inom området tog fart. Det visade sig nämligen att CRISPR-systemet är som klippt och skuret för att få en egenskap att snabbt sprida sig i en population. CRISPR/Cas9 fungerar i det här sammanhanget som en gendrivare.

I mars 2015 publicerades en vetenskaplig artikel där forskare för första gången visade att gendrivare i form av CRISPR/Cas9 fungerar i praktiken. Forskarna använde sig av bananflugor och den egenskap som snabbt spred sig i populationen var gula ögon. Innan 2015 var till ända hade andra forskare testat gendrivare på två arter av malariamyggor. Gendrivare i myggor som sprider sjukdom är de i särklass hittills mest studerade, men även andra potentiella användningsområden diskuteras eller testas som till exempel att utrota invasiva främmande arter, kontrollera skadegörare i jordbruket och rädda utrotningshotade arter. Gendrivare fungerar bara på organismer som förökar sig sexuellt och för att spridningen i en population ska vara effektiv måste organismens generationstid vara kort. Insekter som bananflugor och myggor har kort generationstid, ett ägg utvecklas till en fullvuxen fluga eller mygga på några få veckor. Samtliga försök som hittills genomförts har skett i laboriemiljö.⁵²



Med en gendrivare i arvsmassan sprids en viss allel snabbt i en population. Finns till exempel en viss allel bara på den ena kromosomen i ett kromosompar ser gendrivaren till att den finns på båda. Gendrivaren ser alltså till att allelen finns i homozygot form i varje generation. Det har därför ingen betydelse vilken spermie eller vilket pollen som befruktar vilket ägg. Avkomman kommer ändå att ha den egenskap som gendrivaren sprider. Copyright och illustration: Gunilla Elam.

6.1 Modell över hur populationer av getingar kan minskas

I Nya Zeeland har forskare undersökt om CRISPR/Cas9 skulle kunna användas som gendrivare för att minska eller utrota populationer av vanlig geting. Den vanliga getingen upptäcktes för första gången i Nya Zeeland 1978 och har blivit ett stort problem där, inte minst för den biologiska mångfalden.

Forskarna valde att studera hur bildandet av spermier skulle kunna förhindras. De har ännu inte utfört några experiment på getingar utan gjort datasimuleringar för hur det skulle kunna fungera. Slutsatsen var att det skulle vara möjligt att minska populationsstorlekarna, men att det troligtvis skulle behövas en kombination av metoder för att helt utrota getingen. Den vanliga getingen har tagit över efter tyskgetingen som tidigare fanns i bokskogarna i Nya Zeeland. Tyskgetingen härstammar från Europa och Nordafrika och etablerade sig i Nya Zeeland på 1940-talet. Om populationerna av vanlig geting minskar skulle troligtvis tyskgetingen komma tillbaka. Forskarna menar därför att eventuella insatser måste göras på båda arterna samtidigt.⁵³

6.2 Gendrivare testas på sjukdomsalstrande svamp

Den patogena svampen *Fusarium graminearum* infekterar spannmålsax och orsakar därmed skördeföruster (se bild i inledningen av kapitlet). Den bildar också mögelgifter (mykotoxiner) som kan ha negativa effekter på människors och djurs hälsa. Det finns därför gränsvärden för mykotoxiner i spannmål som säljs för livsmedelproduktion och foder. För att minska *Fusarium*-svampens sjukdomsframkallande egenskaper har australiensiska forskare använt sig av en gendrivare. Det är första gången metoden används för att kontrollera en växtskadegörare.

Gensaxen CRISPR/Cas9 fungerade inte särskilt effektivt i *Fusarium* så forskarna använde istället en självsk gen som finns i en annan svampart. Genen kallas Spok1 (SPOR Killer) och de svampsporer som bär på Spok1 dödar de sporer som inte ärvt genen. Forskarna kopplade Spok1 till oskadliga versioner av de gener som annars gör att *Fusarium* infekterar och producerar mykotoxiner. Det ledde till att de svampsporer som bär på svampens ursprungliga gener dog och de sporer som bär på de genvarianter som inte orsakar sjukdom eller producerar mykotoxin fördes vidare till nästa generation.⁵⁴

6.3 Forskare föreslår grundläggande åtaganden för försök i miljö

I en artikel, publicerad i den vetenskapliga tidskriften *Science* stakar forskare inom olika discipliner ut en väg för hur gendrivare skulle kunna testas i miljön. Bland artikelförfattarna finns forskare som arbetar med gendrivare, bevarandebiologer, ekologer, etiker och politiska experter. Forskarna beskriver i sin artikel grundläggande åtaganden för att säkerställa att försöken ska kunna genomföras på ett säkert, öppet och ett vetenskapligt, politiskt och socialt robust sätt.

I de grundläggande åtagandena ingår bland annat att:

- samarbeta med lokala experter och andra intressenter för att höja kvaliteten på försökens design och säkerställa ansvarsskyldighet.
- integrera lokalbefolkningen och andra intressenters perspektiv i de analyser som utförs innan datainsamlingen har slutförts.
- publicera aktuell information på öppna plattformar och arbeta mot ett globalt register för organismer med gendrivare i arvsmassan.
- på ett tidigt stadium börja samarbeta med lokala tillsynsmyndigheter.
- utöka analyserna av risk och nytta genom att engagera lokalsamhället och andra intressenter.⁵⁵

Ett forskningsprogram som redan följer dessa riktlinjer är *Genetic Biocontrol of Invasive Rodents*, ett samarbetsprojekt mellan universitet, departement och ideella organisationer. I projektet ingår bland annat *Island Conservation* i USA, nyzeeländska *The BioHeritage Challenge*, universitetet i Adelaide och USA:s jordbruksdepartementet. Projektet fokus är att förhindra att invasiva gnagare utrotar andra arter på öar.⁵⁶

6.4 EFSA publicerar yttrande om gendrivare i insekter

Under 2018 fick EFSA:s GMO-panel i uppdrag av EU-kommissionen att lämna ett vetenskapligt yttrande om gendrivare. I panelens mandat ingick bland annat att fastställa om nuvarande vägledningsdokument för riskbedömning av genetiskt modifierade organismer är adekvata och tillräckliga för riskbedömning av gendrivare. I enlighet med uppdraget har fokus legat på insekter som sprider sjukdom, de som är skadegörare inom jordbruket och de som är invasiva.

Under oktober 2020 publicerade GMO-panelen sitt yttrande. Slutsatsen är att vägledningsdokumenten är adekvata men otillräckliga när det gäller bland annat karaktärisering av organismerna på molekylär nivå och miljöriskbedömning och övervakning av insekter som släpps ut i miljön.⁵⁷

7 Lagstiftningsfrågor



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

7.1 Vissa former av traditionell mutagenes regleras enligt Conseil d'État

När en nationell domstol ska ta ställning till en EU-rättslig fråga och det är oklart hur lagstiftningen ska tolkas kan den begära ett så kallat förhandsavgörande från EU-domstolen. Det är ett sätt att garantera att EU-rätten tillämpas enhetligt.

I oktober 2016 begärde Frankrikes högsta administrativa domstol (Conseil d'État) ett förhandsavgörande som gällde termen mutagenes i direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön. Enligt direktivet leder mutagenes till en genetiskt modifierad organism, men undantas reglering.

Traditionell mutagenes innebär i växtsammanhang att det skapas slumpmässiga mutationer över hela arvsmassan med hjälp av mutagena ämnen eller strålning. Med modernare tekniker som gensaxen CRISPR/Cas9 kan man på förhand bestämma var mutationen ska ske, mutationerna är riktade. I sitt domslut jämställde EU-domstolen grödor som förädlats via riktade mutationer med en gensax med genetiskt modifierade. De omfattas alltså av direktivet även i de fall de inte bär på något nytt DNA. Grödor som förädlats via traditionell mutagenes ska enligt domstolen inte regleras. Gränsen sattes vid år 2001 då gällande direktiv trädde i kraft. Samtidigt öppnade domstolen för att medlemsstaterna själva kan bestämma om reglering av grödor som förädlats via traditionell mutagenes.

I början av februari 2020 beslutade den franska domstolen att även reglera vissa former av traditionell, slumpmässig mutagenes. Gränsen drogs dels vid år 2001, dels utifrån vilket material som muterats. Liksom EU-domstolen lutade sig den franska domstolen mot skäl 17 i direktiv 2001/18/EG: *"Detta direktiv bör inte omfatta organismer som har erhållits med vissa metoder för genetiska förändringar vilka på vedertaget sätt har använts i ett antal tillämpningar och vilka under en längre tid inte har visat sig medföra säkerhetsproblem."*

Men medan EU-domstolen menade att skäl 17 innebär att organismer som tagits fram via riktad mutagenes inte kan undantas reglering, ansåg den franska domstolen att detta även gällde växter som förädlats via *in vitro*-mutagenes. Mutas hela växter eller delar av växter regleras inte slutprodukten. Detta kallar den franska domstolen *in vivo*-mutagenes. Mutas isolerade växtceller leder det till en genetiskt modifierad organism som ska regleras. Detta kallar domstolen *in vitro*-mutagenes. *In vitro*-mutagenes har dock använts inom växtförädlingen sedan 1960-talet och många sorter fanns på marknaden redan före 2001. Även om utgångsmaterialet är till exempel ett blad är det de enskilda cellerna i bladet som modifieras och därefter växer upp till en genetiskt modifierad växt.

Frankrike har, i enlighet med Direktiv (EU) 2015/1535 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster, lämnat ett utkast till revidering av den nationella lagstiftningen. I ett meddelande i augusti 2020 reserverade sig kommissionen kraftfullt mot den franska domstolens motiveringen till varför de skiljer på mutagenes *in vitro* och *in vivo*.⁵⁸

Som en följd av det franska domslutet har EU-kommissionen gett EFSA:s GMO-panel i uppdrag att se över frågan. Panelen ska bland annat analysera skillnaderna mellan slumpmässig mutagenes *in vivo* respektive *in vitro* och fastställa om det rör sig om olika tekniker för mutagenes eller inte. Det vetenskapliga yttrandet planeras vara klart i september 2021.⁵⁹

7.2 Riskbedömning av genomredigerade växter

I februari 2011 fick EFSA:s GMO-panel i uppdrag av kommissionen att analysera åtta nya tekniker. I uppdraget ingick att utreda om vägledningsdokumenten för riskbedömning av genetiskt modifierade organismer var adekvata eller om det behövdes nya. Kommissionens prioriteringsordning var att börja med cisgena organismer följt av organismer som tagits fram med hjälp av zinkfingernukleas-3 (ZFN-3). I båda fallen blir resultatet en klassisk genetiskt modifierad organism eftersom nytt DNA integreras i arvsmassan. I cisgena organismer har DNA från samma eller korsningsbar art integrerats i arvsmassan, till exempel att en potatissort modifierats med en gen från en annan potatissort eller korsningsbar potatissläkting. ZFN-3 innebär att en gensax används för att integrera en gen på en förutbestämd plats i arvsmassan. Efter det att GMO-panel 2012 yttrat sig om cisgena organismer och ZFN-3 meddelade kommissionen att panelen inte behövde gå vidare med de övriga teknikerna på listan.

Under 2019 återupptogs arbetet då kommissionen bad GMO-panelen att bedöma om identifieringen av fara och slutsatserna i yttrandet om ZFN-3 är adekvata för riskbedömning av tekniker för riktad mutagenes. I oktober 2020 publicerade panelen sitt vetenskapliga yttrande. Panelen identifierade inga faror som skulle kunna innebära en ökad risk för hälsa eller miljö jämfört med ZFN-3 eller traditionell växtförädling. Med en gensax kan en mutation uppkomma på annat ställe i arvsmassan än det avsedda. Eventuella mutationer skulle dock vara färre än då traditionell mutagenes används. De befintliga vägledningsdokumenten kan därför användas som utgångspunkt för riskbedömning av genomredigerade växter, men eftersom inget nytt DNA introduceras kan färre data komma att behövas.⁶⁰

7.3 Genomredigerade grödor och märkningslagstiftningen

Enligt förordning (EG) nr 1830/2003 om spårbarhet och märkning av genetiskt modifierade organismer ska produkter som består av, innehåller eller producerats från genetiskt modifierade organismer märkas. Tröskelvärde för märkningskravet är 0,9 procent och gäller oavsiktlig och tekniskt oundviklig inblandning. När det gäller genomredigerade organismer går det inte att via analys få ett entydigt svar på hur mutationerna har uppstått. Det kan lika gärna vara spontana mutationer eller mutationer som uppkommit via strålning eller kemikalier, det vill säga med hjälp av tekniker som undantas reglering.

För att en genetiskt modifierad gröda ska få släppas ut på marknaden måste den som ansöker om ett marknadsgodkännande presentera metoder för detektion, identifiering och kvantifiering. Metoderna måste vara specifika för den gröda som ansökan gäller och valideras av EU:s referenslaboratorium för genetiskt modifierade livsmedel och foder. De enskilda medlemsstaterna ska genomföra kontroller för att säkerställa att det inte finns några icke godkända grödor på marknaden och att de produkter som innehåller godkända grödor över 0,9 procent är korrekt märkta.

Om mutationer som skapats med till exempel gensaxen CRISPR/Cas9 inte kan särskiljas från naturliga mutationer eller mutationer som är ett resultat av äldre mutagenesmetoder kan de behöriga myndigheterna inte uppfylla sitt uppdrag och företag kan inte ansöka om marknadsgodkännande.

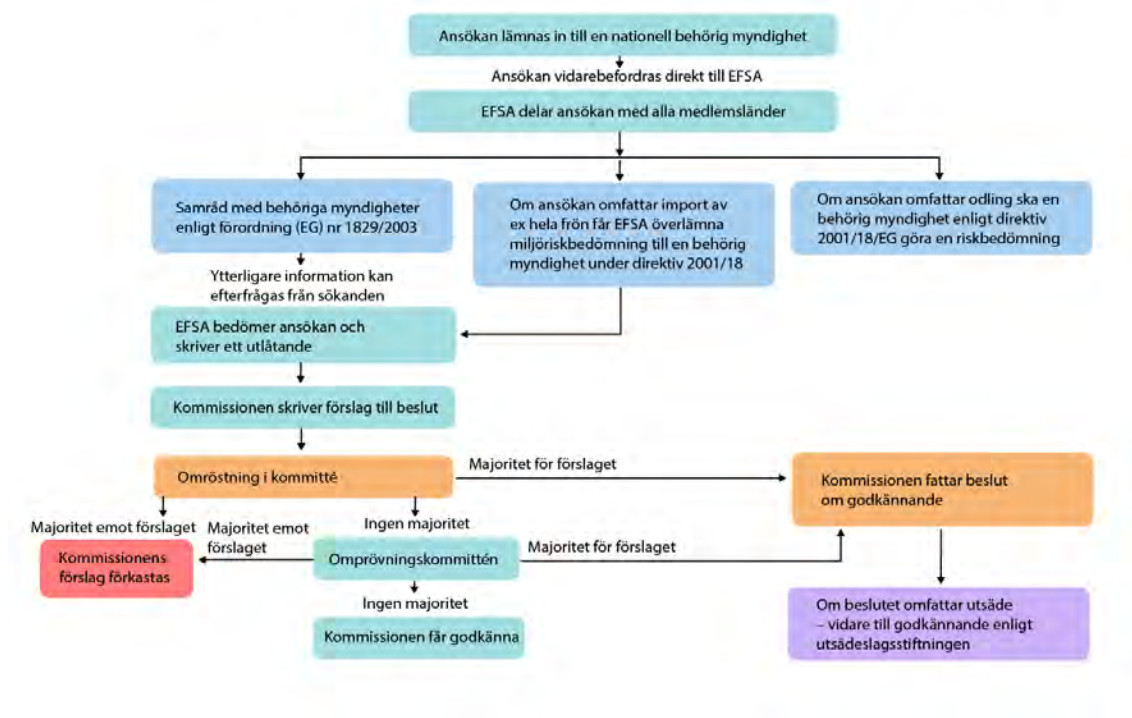
I september 2020 publicerades en vetenskaplig artikel där forskare menade att de utvecklat en metod för att analysera genomredigerade grödor. De hade dock analyserat rapsplanter med en känd mutation, vilket är något helt annat än att till exempel analysera en livsmedelsprodukt. I rapport från 2019 skriver det europeiska nätverket av GMO-laboratorier att detektion av genomredigerade organismer skulle kunna vara tekniskt genomförbart i vissa fall och om de som utför analyserna på förhand vet vilka de genetiska förändringarna är. Däremot kommer inte samma grad av specificitet, som när det gäller identifiering av traditionellt genetiskt modifierade grödor att kunna uppnås. Det går inte att få ett entydigt svar på hur mutationerna har uppstått. Detta kommer enligt rapporten att få konsekvenser för genomförandet av märkningslagstiftningen.⁶¹

7.4 Förslag till ändringar i kommittéförfarandet

I mitten av februari 2017 presenterade kommissionen ett förslag på ändringar i kommittéförfarandet. Det var ett försök från kommissionens sida att få godkännandeprocessen när det gäller genetiskt modifierade grödor att fungera. Vid en omröstning i en kommitté kan en medlemsstat rösta ja eller nej till kommissionens förslag eller lägga ner sin röst. De medlemsstater som lägger ner sin röst och de som inte finns representerade vid omröstningen räknas inte bort vid den totala sammanräkningen och ett av kommissionens förslag var att ändra på det. De föreslog att beräkningarna bara ska ta hänsyn till de medlemsstater som i omprövningskommittén röstar ja eller nej.

I december 2020 antog EU-parlamentet ett förslag till en rad ändringar i kommissionens förslag. I ett av ändringsförslagen föreslår parlamentet att om den grundläggande rättsakten rör skyddet av människors, djurs eller växters hälsa eller säkerhet och medlemsstaterna inte kan uppnå kvalificerad majoritet för ett ja bör kommissionens förslag till beslut avslås. Parlamentet föreslår vidare att där det visat sig vara svårt att få ett positivt yttrande från medlemsstaterna bör man överväga att se över de genomförandebefogenheter som kommissionen har. Om kvalificerad majoritet inte nås i ett ärende kan i dagsläget kommissionen ta beslut. Parlamentet vill alltså i dessa fall se över kommissionens befogenheter att godkänna. Det gäller i hög grad ärenden som rör marknadsgodkännande av genetiskt modifierade grödor.⁶²

Beslutsprocess för ansökningar enligt förordning (EG) nr 1829/2003



7.5 USA uppdaterar sin GMO-lagstiftning

Under 2020 reviderade USA sin gentekniklagstiftning. De nya reglerna kallas SECURE (*Sustainable, Ecological, Consistent, Uniform, Responsible*) och omfattar bland annat import och utsättning i miljön av växter och andra organismer som utvecklats med hjälp av genteknik. Utgångspunkten för revideringen har varit att få ett tydligt, konsekvent, vetenskapligt och riskbaserat regelverk baserat på 30 års erfarenhet och utvecklingen inom området. I den reviderade lagstiftningen undantas vissa organismer. Det gäller bland annat i de fall en genetisk förändring kan introduceras både med en gensax och via traditionella förädlingsmetoder. Det innebär att till exempel växter som via en riktad mutation med en gensax fått en ny egenskap inte omfattas av lagstiftningen. Undantaget gäller enstaka mutationer men kan utvidgas till att även gälla växter där flera riktade mutationer introducerats samtidigt.

Andra växter som undantas reglering är de som modifierats på samma sätt som redan godkända. Företaget *Okanaga fruits* har till exempel via klassisk genetisk modifiering förädlat flera äppelsorter så att de inte mörknar vid skada eller när de skärs itu. Skulle företaget vilja marknadsföra ytterligare en äppelsort som modifierats på samma sätt behöver de inte ansöka om marknadsgodkännande.

Den som utvecklar en ny växtsort och är osäker på om den ska regleras som en genetiskt modifierad organism eller inte har tidigare kunnat skicka ett så kallat *Letter of Inquiry* till Jordbruksdepartementet. Fram till den 18 september hade 45 brev som rörde genomredigerade växter skickats till departementet. Bland dem fanns sojaböna med resistens mot cystnematoden, citrus med resistens mot en bakteriell sjukdom, potatis som inte blir söt när den utsätts för kyla, färgförändrad petunia, torktolerant majs och raps med förändrad oljesammansättning. I samtliga fall ansågs de inte omfattas av gentekniklagstiftningen. Ett företag eller ett universitet kan fortsatt ställa frågan, men det är inte obligatoriskt om växten omfattas av undantagen. Eftersom det vanligtvis inte anges på en produkt vilken förädlingsmetod som använts kan det bli svårt att ta reda på vilka genomredigerade växter som marknadsintroduceras i USA. Därmed blir det också svårt för EU att upprätthålla den nolltolerans som gäller för icke godkända GMO i livsmedel. Anledning till detta är att det inte med säkerhet går att avgöra hur en viss mutation uppstått. Den kan vara spontan, eller ha introducerats via traditionell förädling eller förädling med en gensax som CRISPR/Cas9.⁶³

7.6 Storbritannien tar första steget mot en revidering av GMO-lagstiftningen

Under första veckan av 2021 startade Storbritannien en konsultationsprocess med fokus på genomredigerade organismer. Beroende på resultatet av konsultationen kan definitionen av en genetiskt modifierad organism i den nationella lagstiftningen komma att ändras. Det ansvariga departementet anser att organismer som är ett resultat av genomredigering eller andra tekniker och som kunnat tas fram med traditionella metoder inte bör omfattas av lagstiftningen.

I steg 2 kommer synpunkter på GMO-lagstiftningen i stort att samlas in. Resultatet kommer att vara vägledande när det gäller en bredare reform av GMO-lagstiftningen. Det kommer dock att vara en längre process med bland annat ytterligare konsultationer.

I samband med att konsultationsprocessen startade uttalade sig *Secretary of State* vid det ansvariga departementet:

*"Now that we have left the EU, we are free to make coherent policy decisions based on science and evidence and it starts today with a new consultation on proposed changes to English law that will enable gene editing to take place, so that we can achieve a simpler, scientifically credible regulatory framework to govern important new technologies."*⁶⁴

7.7 Norge tillsätter kommitté för att utreda genteknikfrågor

Den norska regeringen har tillsatt en kommitté som ska utreda frågor relaterade till klassisk genetisk modifiering och nya tekniker som genomredigering. Enligt klimat- och miljödepartementet finns det flera goda skäl att se över frågan. Den nuvarande genetiklagstiftningen är över 25 år gammal och utvecklingen inom genteknikområdet går snabbt. Genom EES-avtalet är Norges genetiklagstiftning nära förbunden med EU:s. Departementet håller för troligt att eventuella förändringar av regelverket inom EU kommer att dröja och anser att Norge inte bör vänta utan själva ligga i framkant inför kommande diskussioner inom EU.

Kommittén ska bland annat:

- bedöma om definitionen av en genetiskt modifierad organism i gällande lagstiftning är lämplig, och eventuellt föreslå ändringar och/eller göra en åtskillnad mellan genomredigade och genetiskt modifierade organismer.
- föreslå ändringar i genetiklagstiftningen och/eller justeringar när det gäller den administrativa hanteringen.
- beskriva etiska dilemman och utmaningar, inklusive i vilken utsträckning nuvarande lagstiftning skyddar miljön, folkhälsan och samhället i stort. I det sammanhanget ska frågan om lagstiftningen eventuellt hindrar eller fördröjer utveckling av produkter som skulle kunna innebära samhällsnytta belysas.
- bedöma och beskriva risker relaterade till användningen av nya tekniker.
- utvärdera norsk praxis för bedömning och godkännande av GMO-läkemedel för kliniska prövningar, jämföra med EU-praxis och eventuellt föreslå förändringar.
- väga för- och nackdelar med en teknikbaserad respektive produktbaserad lagstiftning.
- utvärdera Bioteknologirådets rekommendation från december 2018 om en uppmjukning av den norska genetiklagstiftningen.⁶⁵

8 Ordlista

A, B, C

Allel	Varianter av gener. I cellkärnan ligger det dubbelsträngade DNA:t packat i kromosomer som hos människor existerar i par där ena kromosomen ärvt från pappan och den andra från mamman. Gener (eller andra DNA-sekvenser) finns därför i två varianter och kallas alleler. Växter och enstaka djur kan ha fler än två alleler
Antigen	Ett kroppsfrämmande ämne som startar en reaktion hos immunförsvaret.
Antikropp	Y-formade proteiner som bildas av B-celler och är en del av immunförsvaret. Antikroppar upptäcker och kan "flagga" för främmande ämnen (antigen) som kommer från till exempel virus. Det leder till att andra immunceller aktiveras och oskadliggör inkräktaren.
Antisens-RNA	En enkelsträngad RNA-molekyl som är komplementär till och binder ett mRNA. När antisens binder kan mRNA inte översättas till ett protein.
Arvsmassa	Den totala mängden DNA i en cell. Samma sak som genom.
Bakteriofag	Virus som infekterar bakterier.
Baspar	DNA-spiralen är en dubbelsträngad molekyl som är uppbyggd av nukleotider. De två strängarna binds samman via nukleotidernas kvävebaser. Kvävebasen adenin (A) binder till kvävebasen tymin (T) och bildar basparet A-T. Kvävebasen guanin (G) binder till kvävebasen cytosin (C) och de bildar basparet G-C.
Basredigering	En metod som är en utveckling av CRISPR/Cas9. Enzymet (Cas9) klipper vid basredigering inte av den dubbla DNA-strängen och redigeringen av enstaka baser sker kemiskt.
B-celler	En typ av vita blodkroppar som är en del av immunförsvaret. Tillverkar bland annat antikroppar och är grunden till "immunitet" då de kan utveckla ett minne för vilken antikropp som känner igen vilken antigen. Minnet resulterar i att en återkommande infektion ger mildare eller inga symptom.
Bt-gröda	En gröda som modifierats med gener från bakterien <i>Bacillus thuringensis</i> och därmed ger grödan motståndskraft mot vissa arter av skadegörande insekter.
CAR-T-celler	CAR står för chimär antigenreceptor. Används för att modifiera T-celler i samband med immunterapi för behandling av cancer.
Cas	En förkortning av engelskans <i>CRISPR associated proteins</i> . En grupp enzymer som kan klippa DNA. Cas9 är det enzym som oftast används som enzym i CRISPR-baserade verktyg..

Cell	Kroppens "byggsten", den funktionella och strukturella enheten i alla levande organismer. Blir fler genom delning. En normal cell upprätthåller en egen ämnesomsättning och har all genetisk information som gör att den kan bilda en ny identisk cell.
Cellvägg	Ett skyddande och stödjande hölje som finns hos växter, svampar och bakterier. Växters cellvägg består till största delen av cellulosa och ligger som ett skyddande och stödjande hölje utanför cellernas plasmamembran.
Cisgen organism	En genetiskt modifierad organism där det DNA organismen modifierats med isolerats från samma eller korsningsbar art.
CRISPR/Cas9	En genomredigeringsteknik som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan. Förkortningen CRISPR står för <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> . CRISPR/Cas9 är ett komplex bestående av Cas9 som är det enzym som gör ett klipp i DNA-sekvensen och ett guide-RNA som innehåller information om var i DNA-sekvensen klippet ska utföras.
D, E, F	
DNA	Förkortning av deoxyribonukleinsyra (eng: <i>deoxyribonucleic acid</i>). Den molekyl som utgör den genetiska informationen i alla levande organismer. Består av en sekvens av enheter som kallas nukleotider. Kromosomer är uppbyggda av DNA. Hos människan innehåller varje kroppscell bortåt två meter DNA.
Domesticering	De genetiska förändringar en vild djur- eller växtart genomgår när den via mänsklig påverkan blir mer eller mindre beroende av människan. Husdjur och odlade grödor är domesticerade.
EFSA	Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet. Eng: <i>European Food Safety Authority</i>
Ekologisk restaurering	Ekologisk återställning. Förnya och återställa försämrade , skadade eller förstörda ekosystem och livsmiljöer.
Embryo	Ett tidigt stadium i ett djurs eller en växts utveckling.
Enzymer	Proteiner som utför (katalyserar) kemiska reaktioner.
Epizooti	Utbredd smittspridning av allvarlig djursjukdom.
EU-domstolen	Tolkar EU:s lagstiftning och ser till att den följs och tillämpas på samma sätt i alla EU-länder och vid alla EU-institutioner. Består av en domare från varje medlemsstat och elva generaladvokater.

EU-direktiv	En rättsakt som sätter upp mål som medlemsstaterna ska uppnå, men de får själva bestämma hur det ska gå till.
EU-förordning	Bindande rättsakt som ska tillämpas i sin helhet. Gäller direkt och lika i alla medlemsstater.
EU-kommissionen	Föreslår och genomför EU:s lagstiftning och politik. Kommissionens ordförande fördelar ansvarsområdena bland de 28 kommissionärerna (en från varje medlemsstat). Det löpande arbetet i kommissionen sköts av personalen vid de olika avdelningarna, de så kallade generaldirektoraten. Varje generaldirektorat ansvarar för ett visst politikområde. Frågor som rör genetiskt modifierade växter ligger under generaldirektoratet för hälsa och livsmedel, förkortat Sante.
Ex vivo	Betyder 'utanför livet'. Experiment som utförs ex vivo görs i laboratoriet på biologiskt material (till exempel blod eller celler) som tagits från en organism.
Fettsyror	Uppbyggda av en kedja av kolatomer, väte och syre. Olika fettsyror innehåller olika många kolatomer och kan vara mättade eller omättade. En fettsyra kallas omättad när det finns en eller flera dubbelbindningar mellan kolatomerna. Mellan kolatomerna i en mättad fettsyra finns bara en bindning.
Förhandsavgörande	Om en domstol i en medlemsstat är osäker på hur en lagstiftning ska tolkas kan den vända sig till EU-domstolen och begära ett förhandsavgörande, en tolkning av lagstiftningen.
G, H	
Gen	En bit av arvsmassans DNA-sekvens som kan vara en ritning över hur ett protein ska konstrueras. Det finns också gener som ger upphov till RNA som inte översätts till proteiner.
Gendrivare	En DNA-sekvens som ser till att en viss gen eller genvariant (allel) nedärvs i större utsträckning än förväntat i en sexuellt reproducerande art.
Generaldirektorat	En avdelning inom EU kommissionen som ansvarar för ett eller flera sakområden till exempel hälsa och livsmedelssäkerhet.
Genetik	Ärftlighetslära.
Genetisk modifiering	Benämns även genmodifiering. En syntetisk DNA-sekvens (t.ex. en gen) förs in i en organisms arvs massa.
Genomredigering	En genteknik som möjliggör riktade mutationer i arvs massan. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar och inkluderar CRISPR/Cas9 och TALEN. Kallas även genredigering eller geneditering.

Genom	Den totala mängden DNA i en cell. Kallas även arvs massa.
Gensax	Populärt uttryck för genomredigeringsverktyg som till exempel CRISPR/Cas9; ZFN och TALEN
Genterapi	En behandlingsform där patientens genetiska information eller hur det uttrycks förändras. Ofta rör det sig om att en korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad och sjukdomsalstrande gen.
Genuttryck	När en gen transkriberas och dess information översätts till ett mRNA som transporteras till ribosomerna där det används som en mall vid proteintillverkningen. En gen kan ha ett högt eller lågt uttryck vilket beskriver hur mycket mRNA som bildas.
Glukos	Druvsocker. En glukosmolekyl innehåller sex kolatomer, tolv väteatomer och sex syreatomer. Kemisk beteckning; $C_6H_{12}O_6$.
Grödor	Odlade växter inom jordbruket.
Guide-RNA	I sammanhanget CRISPR/Cas9, en kort sekvens RNA som binder till ett specifikt ställe i arvs massan. Är designat för att visa var i sekvensen Cas9-enzymet ska klippa.
Horisontell genöverföring	Överföring av genetiskt material mellan avlägset besläktade eller obesläktade organismer, till exempel från en bakterie till en växt. Överföring av genetiskt material från föräldrar till avkomma kallas vertikal genöverföring.
Hemoglobin	Ett protein i röda blodkroppar som sköter syretransporten.
Herbicid	Ogräsbekämpningsmedel.
Hybridnukleinsyra	Resultatet av att nukleinsyror från olika källor länkas samman. När arvs massan i en organism tillförs en isolerad DNA-sekvens bildas en hybridnukleinsyra. Kallas också rekombinant nukleinsyra.
I, J, K, L	
IgE-antikroppar	Står för immunoglobulin E. Första gången kroppen utsätts för ett allergiframkallande ämne (en allergen) bildas IgE-antikroppar som fäster till de så kallade mastcellerna. Nästa gång kroppen utsätts för allergenet fäster allergenet till antikropparna på mastcellerna. Mastcellerna släpper då ifrån sig bland annat histamin som ger de allergiska besvär.
Immunceller	Vita blodkroppar. Celler med funktioner i immunförsvaret.

Immunterapi	Behandling som går ut på att förmå patientens eget immunförsvar att mer effektivt bekämpa cancer. Vid en viss form av immunterapi genetiskt modifieras immunceller för att bli bättre på att hitta och döda cancerceller.
Insekticid	Medel för att bekämpa insektsangrepp.
Invasiv främmande art	En art vars introduktion eller spridning har konstaterats hota eller negativt inverka på biologisk mångfald och relaterade ekosystemtjänster.
In vivo	Betyder 'i livet' och syftar på biologiska processer eller experiment som sker inuti en organism.
Klinisk prövning	En undersökning på människor av ett läkemedels säkerhet och behandlingseffekt.
Kromosomer	Strukturer i cellen som består av DNA. Antalet kromosomer varierar mellan olika växt- och djurarter, människan har 46.
Kvalificerad majoritet	Det antal röster som krävs för att ett beslut ska tas om till exempel godkännande av en viss genetiskt modifierad gröda för kommersiell användning. Nås inte kvalificerad majoritet blir det varken ett ja eller ett nej. För att nå kvalificerad majoritet krävs att 55 procent av medlemsstaterna röstar för ett visst förslag och att dessa stater företräder minst 65 procent av EU:s sammanlagda befolkning.
Kvävebaser	Organiska föreningar som innehåller kväveatomer. En beståndsdel av nukleotider som bygger upp till exempel DNA.
Leddjur	Den största djurgruppen. Omfattar bland annat insekter, kräddjur, spindeldjur och mångfotingar.
M, N, O	
Malaria	Sjukdom som orsakas av encelliga organismer som tillhör släktet <i>Plasmodium</i> . Sjukdomen sprids av <i>Anopheles</i> -myggor
Mikroorganism	Organismer som är osynliga för blotta ögat till exempel bakterier, arkéer, encelliga djur som amöbor och ciliater och encelliga alger.
Mutagenes	En process som leder till att en mutation uppstår. Kan vara naturlig eller induceras med hjälp av till exempel mutationsframkallande ämnen.
Mutationer	Förändringar i DNA-sekvensen. Kan uppstå spontant som ett kopieringsfel vid celledelingen eller induceras av omgivande faktorer som till exempel strålning. Sprids till kommande generationer om de uppstår i könsceller. Kan vara gynnsamma, skadliga eller neutrala.

Nukleinsyra	Kedjor av sammanlänkade nukleotider till exempel DNA och RNA.
Nukleotider	Byggstenarna i nukleinsyror DNA och RNA. Består av en kvävebas, en sockermolekyl och en eller flera fosfatgrupper. Kvävebaserna i DNA är adenin (A), tymin (T), guanin (G) och cytosin (C). I RNA är tymin utbytt mot uracil U. Sockret i DNA är deoxyribos och i RNA ribos.
Nyckelart	En art som har stor betydelse för andra arters överlevnad i ett ekosystem.
Oligonukleotider	Korta fragment av RNA eller DNA-sekvenser.
Organeller	Cellens motsvarighet till organ. De är små strukturer som var och en har en unik uppgift i cellens maskineri. Exempel på organeller är mitokondrier och växternas kloroplaster.
Organism	En levande varelse med egen ämnesomsättning, till exempel en växt, ett djur eller en bakterie.

P, Q, R

Pandemi	Kallades förr farsot och är en epidemi som får stor spridning.
Plasmamembran	Ett tunt skikt av tätt sammanpackade fett- och proteinmolekyler som avskiljer cellens inre från omgivningen.
PCR	Förkortning av engelskans <i>Polymerase Chain Reaction</i> . En metod för att kopiera upp en specifik DNA-sekvens.
Population	En grupp individer av samma art som finns inom ett visst område vid samma tidpunkt.
Protein	Organiska ämnen som är en av huvudbeståndsdelarna i allt levande. De består av kedjor av aminosyror.
Proteinkodande gen	Gener som beskriver hur aminosyror ska sammankopplas för att ett visst protein ska konstrueras.
Punktmutation	En mutation som innebär att en eller ett fåtal nukleotider förändrats
Receptor	Ett mottagarprotein på utsidan eller inuti celler som tar emot och vidarebefordrar signaler.
Reproduktion	Fortplantning
Retrovirus	Virus som förökar sig genom att infektera en cell och föra in sin arvs massa i värdcellens DNA. Cellen börjar då producera proteiner åt viruset som gör att det kan föröka och spridas.
Resistens	Motståndskraft.

Riktad mutation	En mutation som man i förväg bestämmer var i arvsmassan den ska induceras. Riktade mutationer är möjliga med en gensax som verktyg. c
RNA	Förkortning av ribonukleinsyra (från engelskans <i>ribonucleic acid</i>). Den molekyl som bland annat levererar informationen som finns i DNA:t till proteintillverkningen.
RNAi	Förkortning av RNA-interferens. En naturlig process i växter och djur, inklusive människan, som reglerar hur mycket protein som ska produceras från en viss gen.
Rådet	Kort för Europeiska unionens råd. Samlar ministrar från EU:s medlemsstater för att anta lagar och samordna politiken. Vilka ministrar som deltar beror på vilka frågor som avhandlas.
S, T, U	
Sekvensbestämning	Vid sekvensbestämning tar man reda på vilka nukleotider som finns i en DNA- eller RNA-molekyl, eller en hel arvsmassa, och i vilken ordning de sitter. Det går också att sekvensbestämma ett protein och ta reda på vilka aminosyror som finns i proteinet. Även kallat sekvensering.
Serotyp	Undergrupper av mikroorganismer av samma art som baseras på vilka yt-antigen de har.
siRNA	RNA-molekyler som reglerar genuttryck. Eng. <i>small interfering RNA</i> .
SLU Holding	Utvecklar forskningsresultat till nya processer, tjänster eller produkter inom gröna näringar.
Stamceller	Ursprunget till kroppens alla specialiserade celler. Nybildas under hela livet.
Somatisk genterapi	Genterapi där kroppsceller (somatiska celler) och inte könsceller modifieras. Därmed förs inte egenskapen vidare till kommande generationer.
Sort	En samling plantor som är genetiskt identiska eller nästan identiska och tydligt avviker från andra samlingar. Efter förökning behåller en sort sina särskiljande egenskaper. Till exempel är King Edward en potatissort och Bintje en annan.
Stapelgrödor	Grödor som ligger till grund för den daglig kosten. Varierar mellan olika länder och regioner.
Sveriges stärkelseproducenter	Samlar den affärsdrivande verksamheten inom områdena Culinar och Lyckeby. Culinar inriktar sin verksamhet mot livsmedelsindustrin. Lyckeby producerar potatisstärkelse och fiber

till båda affärsområdena och har sina industrikunder inom pappers-, kemi- och byggindustrin.

TALEN	Genomredigeringsteknik som bland annat används för att skapa riktade mutationer i en organisms arvsmassan.
T-celler	En typ av vita blodkroppar som ingår i immunförsvaret.
Transgen organism	En genetiskt modifierad organism där det DNA som organismen modifierats med kommer från en icke korsningsbar art.
Transkriptionsfaktorer	Små proteiner som reglerar transkriptionen (översättningen) av gener till RNA. Påverkar hur mycket av ett protein som ska bildas och när.
U, V, X, Z, Ä	
Undervegetation	Växtlighet i de nedre skikten i en skog, till exempel sly, örter och mindre buskar.
Virusvektor	Ett genetiskt modifierat virus som fungerar som transportör av nytt genetiskt material vid genterapi. Kan ta sig in i celler men har modifierats så att de inte kan föröka sig inne i värdcellen och ska inte orsaka sjukdom. Kallas även virala vektorer.
Värdorganism	En organism som till exempel en parasit eller en patogen är beroende av för sin överlevnad eller spridning.
Xenotransplantation	Transplantation av celler, vävnad eller organ mellan arter. Oftast avses från djur till människa.
Zikavirus	Ett myggburet virus som orsakade en pandemi 2013. Ger influensa-liknande symptom hos en av fem smittade. Kan leda till neurologiska fosterskador (mikrocefali) om den smittade är gravid.
Zinkfingernukleas	En gensax. som utvecklades på 1990-talet.
Ärftlig (zygotisk) genomredigering	Genomredigering av ägg, spermier eller befruktade ägg vars arvsmassa går i arv till kommande generationer.

9 Referenser

- ¹ Dolan et al., Introducing a Spectrum of Long-Range Genomic Deletions in Human Embryonic Stem Cells Using Type I CRISPR-Cas. *Molecular Cell* (2019).
- ² Gao et al., Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. *Cell* (2015).
- ³ Komor et al., Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature* (2016).
- ⁴ Anzalone et al., Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* (2019).
- ⁵ Oakes et al., CRISPR-Cas9 Circular Permutants as Programmable Scaffolds for Genome modification. *Cell* (2019).
- ⁶ Leonard et al., Engineered symbionts activate honey bee immunity and limit pathogens. *Science* (2020); Mite-destroying gut bacterium might help save the vulnerable honey bees. *Science Magazine* (2020).
- ⁷ Waltz et al., A biotech insect repellent, safe enough to eat. *Nature Biotechnology* (2020).
- ⁸ Foong et al., A marine photosynthetic microbial cell factory as a platform for spider silk production. *Communication Biology* (2020).
- ⁹ Wickell & Li. On the evolutionary significance of horizontal gene transfer in plants. *New Phytologist* (2019).
- ¹⁰ Zsögön et al., De novo domestication of wild tomato using genome editing. *Nature Biotechnology* (2018); Li et al., Domestication of wild tomato is accelerated by genome editing. *Nature Biotechnology* (2018); Zachary et al., Rapid improvement of domestication traits in an orphan crop by genome editing. *Nature Plants* (2018).
- ¹¹ Wickell et al., On the evolutionary significance of horizontal gene transfer in plants. *New Phytologist* (2019).
- ¹² Mål C-528/16, Confédération paysanne m.fl. mot Premier ministre och Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt (begäran om förhandsavgörande från Conseil d'État (Frankrike).
- ¹³ Petition for determination of nonregulatory status for blight-tolerant Darling 58 American chestnut. Submitted by American Chestnut Research and Restoration Project, State University of New York, 17 January 2020; Rigling and Prospero. *Cryphonectria parasitica*, the causal agent of chestnut blight: invasion history, population biology and disease control. *Molecular plant pathology* (2018); The American Chestnut Research and Restoration Project: <https://www.esf.edu/chestnut/>
- ¹⁴ First Genome Edited Tomato with Increased GABA In the World. University of Tsukuba, Sanatech Seed Co., Ltd. 2020-12-11; Shimada et al., Anti-hypertensive effect of gamma-aminobutyric acid (GABA)-rich *Chlorella* on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study Randomized Controlled Trial. *Clinical and Experimental Hypertension* (2009).
- ¹⁵ Pressmeddelande från Bioceres Crop Solutions Corp. Announces Regulatory Approval of Drought Tolerant HB4® Wheat in Argentina (2020), www.realagriculture.com
- ¹⁶ Public Participation for Cassava Project, National Biosafety Authority, Kenya. VIRCA Plus: <https://cassavaplus.org>
- ¹⁷ Tabashnik et al., Transgenic cotton and sterile insect releases synergize eradication of pink bollworm a century after it invaded the United States. *PNAS* (2021).

- ¹⁸ Petrie et al., Development of a Brassica napus (Canola) Crop Containing Fish Oil-Like Levels of DHA in the Seed Oil. *Frontiers in Plant Science*. (2020); Napier et al., Agriculture can help aquaculture become greener. *Nature Food* (2020); Berti et al., Camelina uses, genetics, genomics, production, and management. *Industrial Crops and Products* (2016); Where GM meets GE, Rothamsted Research, News (2018); USDA-APHIS: <https://www.aphis.usda.gov> "Confirmation of regulatory status of a genome-edited Camelina line developed by CRISPR/Cas9 technology.
- ¹⁹ SolEdits AB: <https://soledits.com/>; Nobelpriset – ett lyft för svenska livsmedel. Lantbrukarnas riksförbund, nyheter, december 2020; Nu sätts den nobelprisade gensaxen i potatis, Livsmedel i fokus, 9 december 2020.
- ²⁰ Wang et al., Horizontal gene transfer of Fhb7 from fungus underlies Fusarium head blight resistance in wheat. *Science* (2020).
- ²¹ Stoddard and Rolland. I see the light! Fluorescent proteins suitable for cell wall/apoplast targeting in Nicotiana benthamiana leaves. *Plant Direct* (2019); Next generation cotton, CSIRO; CSIRO scientists discover how to grow coloured cotton, removing need for harmful chemical dyes. *abc News* (2020).
- ²² Global status of commercialized biotech/GM crops in 2019. The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications; Genetically Modified Organisms, GMO-register; Deliberate Release and Placing on the EU Market of GMOs - GMO Register
- ²³ Alonge et al., Major impacts of widespread structural variation on gene expression and crop improvement in tomato. *Cell* (2020).
- ²⁴ A Crispr Calf is Born. It's Definitely a Boy. WIRED (2020); Scientist Use CRISPR Technology to Insert Sex-Determining Gene. USDAVIS News (2020).
- ²⁵ FDA Approves First-of-its-Kind Intentional Genomic Alteration in Line of Domestic Pigs for Both Human Food, Potential Therapeutic Uses. December 14, 2020.
- ²⁶ Ciccarelli et al., Donor-derived spermatogenesis following stem cell transplantation in sterile NANOS2 knockout males. *PNAS* (2020).
- ²⁷ Xu et al., CD163 and pAPN double-knockout pigs are resistant to PRRSV and TGEV and exhibit decreased susceptibility to PDCoV while maintaining normal production performance. *eLife* (2020); Burkard et al., Pigs lacking the scavenger receptor cysteine-rich domain 5 of CD163 are resistant to PRRSV-infection. *Journal of Virology* (2018); Whitworth et al., Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nature Biotechnology* (2015); Lillico et al., Mammalian interspecies substitution of immune modulatory alleles by genome editing. *Scientific Reports* (2016); Pigs that can resist a fatal virus. Genome editing to make pigs resistant to deadly virus. The Roslin Institute, University of Edinburgh; Coronavirus hos gris, Sveriges veterinärmedicinska anstalt: <https://www.sva.se/>
- ²⁸ Koslová et al., Precise CRISPR/Cas9 editing of the NHE1 gene renders chickens resistant to the J subgroup of avian leukosis virus. *PNAS* (2020).
- ²⁹ OXITEC'S NEW FRIENDLY™ AEDES AEGYPTI MOSQUITO TECHNOLOGY RECEIVES FULL BIOSAFETY APPROVAL IN BRAZIL. 27 May 2020.
- ³⁰ Florida Keys Mosquito Control District. FKMCD Board Approves Oxitec Pilot. August 19, 2020.
- ³¹ Buchman et al, Broad dengue neutralization in mosquitoes expressing an engineered antibody. *PLOS Pathogens* (2020).
- ³² Barry et al, Motivations and expectations driving community participation in entomological research projects: Target Malaria as a case study in Bana, Western Burkina Faso. *Malaria Journal*, (2020).
- ³³ Evaluation of genetically modified mosquitoes for the control of vector-borne diseases. WHO, position statement, October 2020.
- ³⁴ Shelton et al., First Field Release of a Genetically Engineered, Self-Limiting Agricultural Pest Insect: Evaluating Its Potential for Future Crop Protection. *Front Bioengineering Biotechnology* (2020); Oxitec Ltd.

<https://www.oxitec.com>, Tabashnik et al., Field Development of Resistance to *Bacillus thuringiensis* in Diamondback Moth (Lepidoptera: Plutellidae). *Journal of economic entomology* (1990).

³⁵ Det här vet vi om vaccin mot covid-19. Ny Teknik, <https://www.nyteknik.se/samhalle/>

³⁶ Förordning (EC) 2020/1043

³⁷ Läkemedelsverket, <https://www.lakemedelsverket.se/> Tillfälligt lättade krav på kliniska prövningar för läkemedel med GMO.

³⁸ At \$2 Million Zolgensma Is The World's Most Expensive Therapy, Yet Relatively Cost-Effective. *Forbes Magazine* (2019).

³⁹ Second RNAi drug approved. *Nature Biotechnology* (2020).

⁴⁰ CRISPR enters its first human clinical trials. *Science News*. (2019).

⁴¹ Pressmeddelande från Vertex: CRISPR Therapeutics and Vertex Announce Positive Safety and Efficacy Data From First Two Patients Treated With Investigational CRISPR/Cas9 Gene-Editing Therapy CTX001® for Severe Hemoglobinopathies, <https://investors.vrtx.com>

⁴² Pressmeddelande från Vertex: CRISPR Therapeutics and Vertex Present New Data for Investigational CRISPR/Cas9 Gene-Editing Therapy, CTX001™ at American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Together With Publication in the New England Journal of Medicine, <https://investors.vrtx.com>; Frangoul et al., CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *The New England journal of Medicine* (2020).

⁴³ Esrick et al., Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease. *The New England journal of Medicine* (2020).

⁴⁴ Stadtmauer et al., CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science* (2020); Lu et al., Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. *Nature Medicine* (2020).

⁴⁵ Pressmeddelande från Editas: Editas Medicine Announces Third Quarter 2020 Results and Update. November 5 2020, <https://www.editasmedicine.com/>

⁴⁶ First systemic CRISPR agent in humans. *Nature Biotechnology* (2020).

⁴⁷ Xu et al., CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* (2019).

⁴⁸ Pressmeddelande från Audentes Therapeutics: Audentes Therapeutics Provides Update on the ASPIRO Clinical Trial Evaluating AT132 in Patients with X-linked Myotubular Myopathy. Aug 21 (2020), <https://www.audentestx.com/>

⁴⁹ Jørgensena et al., Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access and Health Policy* (2020).

⁵⁰ Mok et al., A bacterial cytidine deaminase toxin enables CRISPR-free mitochondrial base editing. *Nature* (2020).

⁵¹ Commission charts narrow path for editing human embryos. *Science Magazine* (2020).

⁵² Drivers of evolutionary change in *Podospira anserine*. Sandra Lorena Ament-Velásquez, Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Science and Technology 1923; Curtis. Possible Use of Translocations to fix Desirable Genes in Insect Pest Populations. *Nature* (1968); Burt et al., Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proceedings Biological Sciences*. (2003); Gantz & Bier, The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* (2015); Bohannan. Biotechnology. Biologists devise invasion plan for mutations. *Science* (2015); Gantz et al, Highly efficient Cas9-mediated

gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *PNAS* (2015); Hammond et al., A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology* (2016); Raban et al. Progress towards engineering gene drives for population control, *Journal of Experimental Biology* (2020); Barrett et al., Gene drives in plants: opportunities and challenges for weed control and engineered resilience., *Proceedings In the Royal Society B* (2020).

⁵³ Lester et al., The potential for a CRISPR gene drive to eradicate or suppress globally invasive social wasps. *Scientific Reports* (2020).

⁵⁴ Pennisi. Controversial 'gene drive' could disarm deadly wheat pathogen. *Science* (2020); Gardiner et al., Natural gene drives offer potential pathogen control strategies in plants. *bioRxiv preprint* (2020).

⁵⁵ Long et al., Core commitments for field trials of gene drive organisms. Core commitments for field trials of gene drive organisms. *Policy Forum, Science* (2020).

⁵⁶ *Genetic Biocontrol of Invasive Rodents* <https://www.geneticbiocontrol.org>

⁵⁷ Adequacy and sufficiency evaluation of existing EFSA guidelines for the molecular characterization, environmental risk assessment and post-market environmental monitoring of genetically modified insects containing engineered gene drives. EFSA Panel of Genetically Modified Organisms. ADOPTED: 14 October 2020 doi: 10.2903/j.efsa.2020.6297

⁵⁸ Message 316 Communication from the Commission - TRIS/(2020) 02950

⁵⁹ Scientific panel on genetically modified organisms. Minutes of the 141th meeting, 25-26 November 2020.

⁶⁰ Applicability of the EFSA Opinion on site-directed nucleases type 3 for the safety assessment of plants developed using site-directed nucleases type 1 and 2 and oligonucleotide-directed mutagenesis. First published in the EFSA Journal 24 November 2020.

⁶¹ Chhalliyil et al., A Real-Time Quantitative PCR Method Specific for Detection and Quantification of the First Commercialized Genome-Edited Plant. *Foods* (2020).

⁶² Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council amending Regulation (EU) No 182/2011 laying down the rules and general principles concerning mechanisms for control by Member States of the Commission's exercise of implementing power, 14.2.2017, 2017/0035 (COD); Amendments adopted by the European Parliament on 17 December 2020 on the proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council amending Regulation (EU) No 182/2011 laying down the rules and general principles concerning mechanisms for control by Member States of the Commission's exercise of implementing powers (COM(2017)0085 – C8-0034/2017 – 2017/0035(COD))(1)

⁶³ Confirmation Request Process, USDA/Aphis, Last Modified: Aug 17, 2020

⁶⁴ The regulation of genetic technologies. Department of Environment, Food and Rural Affairs, 7 January 2021; Environment Secretary speech on gene-editing consultation: Oxford Farming Conference 2021, <https://www.gov.uk>

⁶⁵ Oppnemning av eit offentleg utval som skal greie ut om genteknologi, nye teknikkar og reguleringa av genmodifiserte organismar. Klima-og miljødepartementet, 14 november 2020.

Gentekniknämnden c/o Vetenskapsrådet Box 1035 101 38
Stockholm

E-post: genteknik@genteknik.se

Webbplats: www.genteknik.se

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