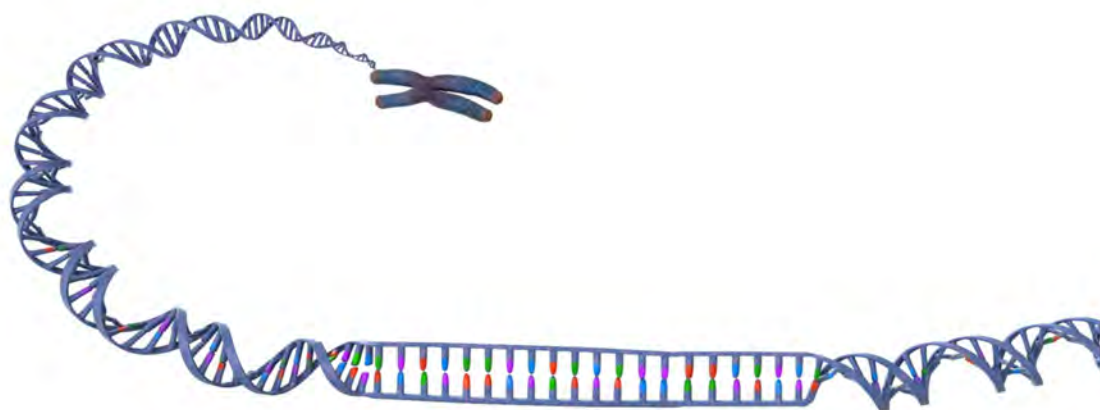


Genteknikens utveckling 2017



Vissa illustrationer är copyrightskyddade, för mer information, se under respektive bild.
Copyright logotyp Gentekniknämnden.

Informationsskriften är publicerad i elektronisk form i pdf-format på Internet. Programmet Acrobat Reader kan användas för att läsa dokumentet och kan laddas ned fritt från nätet.

Om du vill referera till *Genteknikens utveckling 2017* skriver du:
Gentekniknämnden, rapporten *Genteknikens utveckling 2017*. Ange gärna vårt diarienummer.

Publikationens diarienummer 006/2018-3.1.1.

Ett axplock ur rapporten

Gentekniknämnden ska i samband med årsredovisningen lämna en översiktlig beskrivning av utvecklingen inom genteknikområdet under det senaste räkenskapsåret. Referaten i rapporten bygger till största delen på naturvetenskapliga artiklar publicerade i internationella tidskrifter, men här finns också referat som rör till exempel lagstiftning och patent.

- Basredigering är en ny teknik som gör det möjligt att byta ut enstaka baspar i arvsmassan, till exempel ett A-T mot ett G-C. Detta utan att klippa i arvsmassan. Under året har forskare visat att tekniken fungerar på bland annat ris, majs, vete och tomat. Andra forskare har basredigerat arvsmassan i mänskliga celler.
- En patient med en svår hudsjukdom har fått ny hud på cirka 80 procent av sin kropp. Den transplanterade huden bär på en korrekt version av den gen som är muterad i patienten.
- Myndigheter i USA kallade det ett historiskt beslut när de i augusti godkände en immunterapi för behandling av cancer. Knappt två månader senare godkändes ytterligare en immunterapibehandling och innan året var slut en genterapiprodukt för behandling av en ögonsjukdom.
- Det gyllene riset har marknadsgodkänts för användning som livsmedel i Australien och Nya Zeeland. En ansökan om marknadsgodkännande av riset för odling har lämnats in i Filippinerna.
- I mars upptäcktes genmodifierade petunior på marknaden i Finland. Sedan dess har över 120 sorter identifierats inom EU. Petuniorna härstammar troligtvis från plantor som genmodifierades i Tyskland redan på 1980-talet.
- Information om olika typer av organismer på DNA-nivå finns idag i databaser och användningen av dessa databaser genomsyrar i princip hela den moderna biologin. Om och i så fall hur internationella avtal som reglerar genetiska resurser ska gälla för digital sekvensinformation är en fråga som för tillfället diskuteras.
- Inom EU har kommissionen gjort ytterligare ett försök att lösa den blockering som råder när det gäller marknadsgodkännande av genetiskt modifierade växter. Förslaget innebär att kommittéförfarandet ändras.

Innehållsförteckning

1	Mikroorganismer	5
1.1	Genmodifierade bakterier producerar silkesprotein från guldögonslända	5
1.2	Genmodifierade mikroalger för produktion av biobränsle	6
1.3	Produktion av fotosyntesenzym i bakterier kan leda till bättre grödor	6
1.4	Genmodifierade bakterier producerar gödningsmedel direkt i jorden.....	7
1.5	Genmodifierade bakterier förser grödor med kväve	7
2	Växter.....	8
2.1	Genetiskt modifierade och redigerade växter.....	8
2.1.1	Genmodifierade petunior på marknaden i EU och USA	9
2.1.2	Genmodifierat virus och modifierade och redigerade citrusräd	9
2.1.3	Genmodifierad majs fri från mögelgifter	10
2.1.4	Genmodifierade Cavendish-bananer med motståndskraft mot panamasjukan.....	10
2.1.5	Genmodifierat ris med bättre försvar mot skadegörare	11
2.1.6	Gyllene riset godkänt som livsmedel i Australien och Nya Zeeland.....	11
2.1.7	Klartecken för de första RNAi-modifierade insektsresistenta grödorna i USA	12
2.1.8	Mjöldaggsresistenta tomater med hjälp av CRISPR/Cas9	13
2.1.9	Förädling av oljedådra, en av Europas äldsta oljeväxter	13
2.1.10	CRISPR-redigerad potatis testas i fältförsök i Sverige	14
2.1.11	Ny metod för att ändra enstaka baspar i arvsmassan.....	15
3	Djur	17
3.1	Genetiskt modifierad lax på marknaden i Kanada	17
3.2	Fältförsök med genetiskt modifierade kålmalar.....	18
3.3	CRISPR-redigerade grisar som organdonatorer.....	19
3.4	Olika ullfärger på genomredigerade lamm.....	19
3.5	Modifierade kor med motståndskraft mot tuberkulos	20
3.6	Utveckling av kycklingars könsorgan och genomredigering	20
4	Människa och medicin.....	21
4.1	Genterapi.....	21
4.1.1	Patient med svår hudsjukdom transplanteras med genmodifierade celler.....	22
4.1.2	USA godkänner genterapibehandling för ögonsjukdom	22

4.1.3	Positiva resultat från kliniskt försök med genterapi mot spinal muskelatrofi	22
4.1.4	Patient med blodbristsjukdom behandlad med genterapi	23
4.1.5	Patient genredigerad direkt i kroppen.....	24
4.1.6	UniQure ansöker inte om omgodkännande av genterapibehandling	24
4.2	Immunterapi för behandling av cancer	25
4.2.1	Immunterapibehandlingar av cancer godkända i USA	25
4.2.2	Fria från sin leukemi 12 respektive 18 månader efter immunterapi behandling	25
4.2.3	Mikrobiomets påverkan på immunterapi mot cancer	26
4.3	Aktivering av gener med gensaxen CRISPR/Cas9	26
4.4	Mer precisa genetiska förändringar med basredigering	27
4.5	Sextiofem miljoner dollar till forskning på genomredigering.....	27
5	Lagstiftningsfrågor	28
5.1	Generaladvokat avger sitt yttrande om mutagenes	28
5.2	Digital sekvensinformation och internationella avtal.....	30
5.3	Försök att lösa blockeringarna vid godkännandet av genetiskt modifierade växter.....	31
5.4	Livsmedelsverket redovisar uppdraget om märkning av animaliska produkter.....	33
5.5	Brasiliens biosäkerhetskommision ger klartecken till genetiskt modifierade sockerrör.....	33
5.6	Myndighet i USA varnar läkare från att marknadsföra mitokondriebyte.....	34
5.7	Ugandas parlament godkänner biosäkerhetslagstiftning	35
6	Ordlista	36
7	Referenser	41

1 Mikroorganismer



Guldögonslända, *Chrysoperla* sp.

1.1 Genmodifierade bakterier producerar silkesprotein från guldögonslända

I november 2016 presenterade företaget Adidas en sportsko vars material består av syntetisk spindeltråd. De proteiner som behövs för att bygga upp spindeltråden produceras av det tyska företaget AMSilk med hjälp av genetiskt modifierade bakterier. Skon är både återvinningsbar och biologiskt nedbrytbar.

Nu har AMSilk presenterat en ny silkesprodukt från genmodifierade bakterier. Den här gången har de modifierat bakterier med gener från guldögonslända.

För att skydda sin avkomma från att bli uppäten lägger sländan sina ägg i en droppe protein på undersidan av blad. De proteiner sländan producerar bildar silkesfibrer med egenskaper som skiljer sig från alla andra typer av silke.

Projektet är ett samarbete mellan AMSilk och Fraunhofer Institute for Applied Polymer Research.¹

1.2 Genmodifierade mikroalger för produktion av biobränsle

Ända sedan tidigt 1970-tal har biodiesel från mikroalger diskuterats som ett potentiellt komplement till petroleum-baserade bränslen. För att det ska bli lönsamt krävs det bland annat att algerna växer snabbt och producerar mycket lipider. Lipider är ett samlingsnamn för fetter, oljor och liknande. Det har gjorts många försök och forskare har genom olika genetiska modifieringar tidigare lyckats höja lipidhalten i flera olika arter av mikroalger. Problemet har varit att tillväxten har påverkats negativt.

Nu har forskare vid ExxonMobil i samarbete med Synthetic Genomics Inc. med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 modifierat en mikroalg och fått den att producera mer än dubbelt så mycket lipider samtidigt som tillväxten inte påverkades nämnvärt. Algen heter *Nannochloropsis gaditana* och är inte större än 2-3 mikrometer i diameter.

Enligt forskarna är resultatet ett steg på väg mot att förstå och kunna kontrollera lipidproduktionen i mikroalger. Detta i sin tur kan leda till en kommersialisering av biobränsle från mikroalger.

En annan mikroalg med potential när det gäller lipidproduktion är *Acutodesmus dimorphus*. Tidigare i år avslutade forskare vid universitetet i Kalifornien och företaget Sapphire Energy det första försöket utomhus med genmodifierade mikroalger. Slutsatserna från dessa försök var bland annat att de modifierade algerna fungerade bra att odla utomhus och att de inte trängde ut eller påverkade andra alger negativt.²

1.3 Produktion av fotosyntesenzym i bakterier kan leda till bättre grödor

Tyska forskare har för första gången lyckats producera fungerande rubisco i bakterier. Enzymet rubisco är inte bara ett av jordens viktigaste proteinkomplex, det är också ett av de mest ineffektiva. Det är ett nyckelenzym i fotosyntesen, den process som växter använder sig av för att med hjälp av solens energi omvandla koldioxid till kolhydrater och syre. Rubisco är ineffektivt eftersom det inte bara reagerar med koldioxid utan också med syre, något som antas bero på att enzymet utvecklades under den period av livets historia då det var gott om koldioxid och lite syre i atmosfären.

Rubisco består av sexton proteindelar som sätts ihop och veckas och för att enzymet ska fungera korrekt krävs en rad hjälparproteiner. Det är med andra ord ett väldigt komplext enzym och forskare har fram tills nu inte fått rubisco att fungera i bakterier.

De tyska forskarnas genombrott innebär att man kan modifiera och studera rubisco på ett helt annat sätt. Kunskapen det genererar skulle kunna användas för att förädla fram grödor som ger högre skörd, använder vatten effektivare och tål höga temperaturer bättre.³

1.4 Genmodifierade bakterier producerar gödningsmedel direkt i jorden

För några år sedan publicerades en vetenskaplig artikel där forskare vid Harvarduniversitetet utvecklat ett artificiellt blad. Liksom i naturen använder det artificiella bladet energi från solen för att klyva vattenmolekyler till väte och syre.⁴

Nu har samma forskargrupp genetiskt modifierat bakterier så att de tar upp väte från det artificiella bladet, koldioxid från luften och omvandlar det till en bioplast (polyhydroxybutyrat). Bioplasten är ett sätt att lagra solens energi och när den bryts ner bildas energi. Energin används sedan av de modifierade bakterierna för att omvandla luftens kväve till en form av kväve som växterna kan använda. Kväve ingår i många biologiska processer och är nödvändigt för livet på jorden. Det ingår till exempel i alla proteiner, i DNA och i växternas klorofyll.

Forskarna testade bakterierna på rädisa. De rädisor som växte i jord som innehöll de modifierade bakterierna växte sig 150 procent större än rädisorna i jord som inte fått något bakterietillskott.⁵

1.5 Genmodifierade bakterier förser grödor med kväve

Företaget Bayer och uppstartsföretaget Ginkgo Bioworks meddelade under hösten att de kommer att bilda ett nytt företag tillsammans. För delar av de investeringar som krävs för att starta upp företaget står Viking Global Investor LP.

Företaget kommer att arbeta med modifiering av mikroorganismer och huvudfokus kommer inledningsvis att vara kvävefixerande bakterier. Luften vi andas består till 78 procent av kvävgas, men kväve i den formen kan inte utnyttjas av växter. Vissa grödor som sojaböna och ärtväxter lever i symbios med bakterier som kan omvandla luftens kväve till en för växterna tillgänglig form. På så sätt får de växter som lever i symbios indirekt tillgång till luftens kväve.

De flesta grödor saknar dock förmågan att leva i symbios med bakterier och det är det man vill ändra på genom att modifiera bakterier så att de kan fixera luftens kväve till andra typer av grödor.

Ginkgo Bioworks har även ett samarbete med den franska parfymtillverkaren Robertet. Inom det samarbetet arbetar Ginkgo Bioworks forskare med att producera rosendoftande olja i jästceller.⁶

2 Växter



Genetiskt modifierade petunior. Foto: Jens Sundström

2.1 Genetiskt modifierade och redigerade växter

Vid den traditionella formen av genetisk modifiering förs en isolerad DNA-sekvens in i arvs-massan hos till exempel en växt. Det kan 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. Vare sig man för in en potatisgen i en potatis eller en bakteriegen i en potatis så blir resultatet en genetiskt modifierad organism enligt EU:s lagstiftning. Man kan med genmodifiering stänga av en gen i växten eller lägga till en ny. I båda fallen får växten en ny egenskap, till exempel att den kan motstå angrepp från skadegörare.

Genomredigering innebär att det skapas riktade förändringar i arvsmassan som leder till en ny egenskap. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar. De första tekniker som användes var zinkfingernukleas-tekniken och tekniker som bygger på meganukleaser. De började utvecklas under 1990-talet. Under 2009 började TALEN-tekniken användas och under 2013 fick CRISPR/Cas9 sitt stora genomslag.

En orsak till CRISPR/Cas9-teknikens stora genombrott är att den är betydligt enklare och billigare att använda än de tidigare teknikerna. Även om forskningsartiklar där CRISPR/Cas9 använts har ökat dramatiskt de senaste åren används fortfarande de äldre teknikerna. De senaste åren har det också utvecklats varianter av CRISPR/Cas9 som till exempel CRISPR/Cf1. Den senaste i raden av redigerings tekniker utvecklades 2016 och kallas basredigering. Med basredigering kan man göra mindre och exaktare förändringar av arvsmassan utan att DNA-spiralen klipps itu.

Under 2017 publicerades vetenskapliga artiklar där forskare använt genomredigering på bland annat stapelgrödan kassava,⁷ banan,⁸ sockerrör⁹ och den kinesiska medicinalväxten rödrots-salvia.¹⁰

2.1.1 Genmodifierade petunior på marknaden i EU och USA

I mitten av mars rapporterade finska Gentekniknämnden till livsmedelssäkerhetsverket Evira om petunior på den finska marknaden som de misstänkte var genetiskt modifierade.

Efter analys kunde Evira konstatera att det fanns ett parti petuniafrön och åtta petuniasorter i form av plantor som var genmodifierade. Samtliga petunior var modifierade för att bli orange-färgade och hade importerats från Danmark, Tyskland respektive Nederländerna.

Sedan dess har över 120 sorter verifierats som genetiskt modifierade och alla är inte orange-färgade som de som initialt upptäcktes i Finland. Myndigheter i EU har analyserat bland annat röda, gul-brun-randiga, blå-vit-randiga, rosa och violetta sorter som också visat sig vara genetiskt modifierade. Modifierade petunior har även påträffats i USA.

Petuniorna är inte farliga för hälsa eller miljö, men genetiskt modifierade produkter måste ha ett marknadsgodkännande innan de börjar säljas. Inom EU finns inte något sådant godkännande för petunia och de har därför dragits tillbaka från marknaden.

De modifierade petuniorna härstammar sannolikt från plantor som producerades redan på åttio-talet. I en artikel från 1987 beskriver tyska forskare hur de genom att modifiera petunia med en gen från majs fått fram orangefärgade petunior.¹¹

2.1.2 Genmodifierat virus och modifierade och redigerade citrusräd

Huanglongbing, även kallad citrus greening eller gula draken, är den allvarligaste sjukdomen på citrusräd. Den orsakas av bakterier (*Candidatus*) som sprids av rundbladloppor. När bladlopporna suger i sig bladsaften hamnar de bakterier de bär på i växtens floem, de kanaler växten använder för att transportera socker från de fotosyntetiserande delarna till resten av plantan. Har bakterierna väl tagit sig in i floemet finns idag inget sätt att bekämpa dem.

Sjukdomen påverkar hela trädet, bladen blir gulfläckiga, frukterna ofta missformade, små, gröna och smakar salt och bittert. Trädets tillväxt hämmas och grenar dör.

Sjukdomen finns i Asien och Afrika och upptäcktes för första gången i USA 2005. I dag är samtliga citrusproducerande områden i Florida kraftigt påverkade av sjukdomen. De senaste 10 åren har sjukdomen halverat Floridas citrusproduktion.

Företaget Southern Garden Citrus har lämnat in en ansökan till jordbruksdepartementet i USA om att få kommersialisera ett genetiskt modifierat virus (citrus triesteza virus). Viruset är vanligtvis en skadegörare på citrus, men har modifierats för att bekämpa den bakterie som orsakar huanglongbing. Det genmodifierade viruset har testats i fältförsök sedan 2010 utan att några negativa effekter på miljön identifierats.

I november 2016 gav USA:s naturvårdsverk (EPA) tillstånd till samma företag att få genomföra storskaliga fältförsök med genmodifierade apelsinträd som är resistent mot sjukdomen. Träden har tagits fram i samarbete med Texas A&M University.

Vid universitetet i Florida använder forskare gensaxen CRISPR/Cas9 i försök att göra citrusträd motståndskraftiga mot den gula draken.¹²

En annan sjukdom på citrusträd orsakas av bakterien *Xanthomonas citri*. För att utveckla grapefrukt med motståndskraft mot bakterien har forskare slagit ut en gen i grapefruktens arvs-massa. Genprodukten gör att grapefrukttträdet blir mer mottaglig för bakterien och när den är inaktiv blir träden resistent mot bakterien. Den teknik forskarna använde var gensaxen CRISPR/Cas9.¹³

2.1.3 Genmodifierad majs fri från mögelgifter

Aflatoxiner är giftiga ämnen som bildas av vissa mögelsvampar som tillhör släktet *Aspergillus*. Miljontals ton av olika grödor blir varje år otjänliga på grund av aflatoxiner. En av de grödor som angrips av *Aspergillus*-svampar är majs och cirka 16 miljoner ton majs går förlorade varje år till följd av kontaminering av aflatoxiner.

För att försöka komma till rätta med problemet har forskare i USA modifierat majs med en del av mögelsvampens arvs-massa. DNA-biten motsvarar delar av en gen i svampen som är nödvändig för att den ska producera sitt mögelgift. Svamp-DNA:t i majsen gör att proteinproduktionen från motsvarande gen i svampen stängs av. Därmed hämmas svampens produktion av aflatoxin.

Det hela bygger på en naturlig process för att reglera hur mycket protein som bildas från en viss gen. Processen kallas RNAi-interferens (RNAi) och finns i växter, djur och människa. De forskare som i en artikel publicerad 1998 beskrev RNAi-processen i rundmasken *Caenorhabditis elegans* belönades 2006 med nobelpriset i medicin eller fysiologi.¹⁴

2.1.4 Genmodifierade Cavendish-bananer med motståndskraft mot panamasjukan

Under 1950-talet dominerande sorten Gros Michel bananproduktionen men den slogs ut av panamasjukan och ersattes av Cavendish-bananer som då var mer motståndskraftiga mot sjukdomen. Idag är cirka 40 procent av de bananer som odlas Cavendish och de dominerar helt exportmarknaden.

Panamasjukan orsakas av en *Fusarium*-svamp. Under 1990-talet upptäcktes en ny variant av svampen i Sydostasien. Den skiljer sig från de tidigare varianterna genom att den infekterar

och dödar alla typer av bananer inklusive Cavendish. Denna form av svampen har spridit sig till andra kontinenter och utgör idag ett stort hot mot bananodlingar på flera håll i världen.

Forskare från Australien och Nederländerna rapporterade under året att de via genetisk modifiering fått fram Cavendish-bananer som är motståndskraftiga mot den nya formen av *Fusarium*-svampen. Den gen de modifierat bananerna med har isolerats från en vild banan. Genen finns även i Cavendish-bananer, men är betydligt mindre aktiv än den som finns i den vilda bananen.

De genetiskt modifierade bananerna har testats i fältförsök under tre år med mycket goda resultat.¹⁵

Att förädla banan med konventionella förädlingstekniker är komplicerat eftersom den odlade bananen är steril. Raderna av svarta prickar i bananen är början till frön som aldrig utvecklas. Att bananen är steril beror på att den är triploid, det vill säga den har tre kromosomer av varje sort. Med tre kopior av varje kromosom fungerar nämligen inte produktionen av ägg och pollen som den ska.

2.1.5 Genmodifierat ris med bättre försvar mot skadegörare

Ris är en stapelgröda för mer än hälften av jordens befolkning. Det finns en rad skadegörare som angriper ris, bland annat bakterien *Xanthomonas oryzae* och svampen *Magnaporthe oryzae*. Globalt orsakar den sistnämnda skadegöraren skördeförstör på cirka 30 procent årligen.

Växter har ett immunsystem som kan känna igen främmande molekyler från exempelvis svampar. Det leder till att växten ställer om sin proteinproduktion så att försvarsproteiner bildas istället för proteiner som leder till tillväxt.

Det har visat sig vara svårt att förbättra växtens försvar utan att det påverkar tillväxten negativt. Det kostar nämligen energi att försvara sig mot angripare och om gener inblandade i immunförsvaret modifieras så att de är konstant påslagna påverkar det tillväxt och reproduktion och skörden blir mindre.

Genom att modifiera risets immunsystem har forskare fått plantorna att slå på ett kort, men kraftfullt försvar när de utsätts för svampar och bakterier. De modifierade risplantorna fungerade väl i fältförsök. De kunde försvara sig mot svamp- och bakterieangrepp utan att antal och vikt av riskornen påverkades negativt.

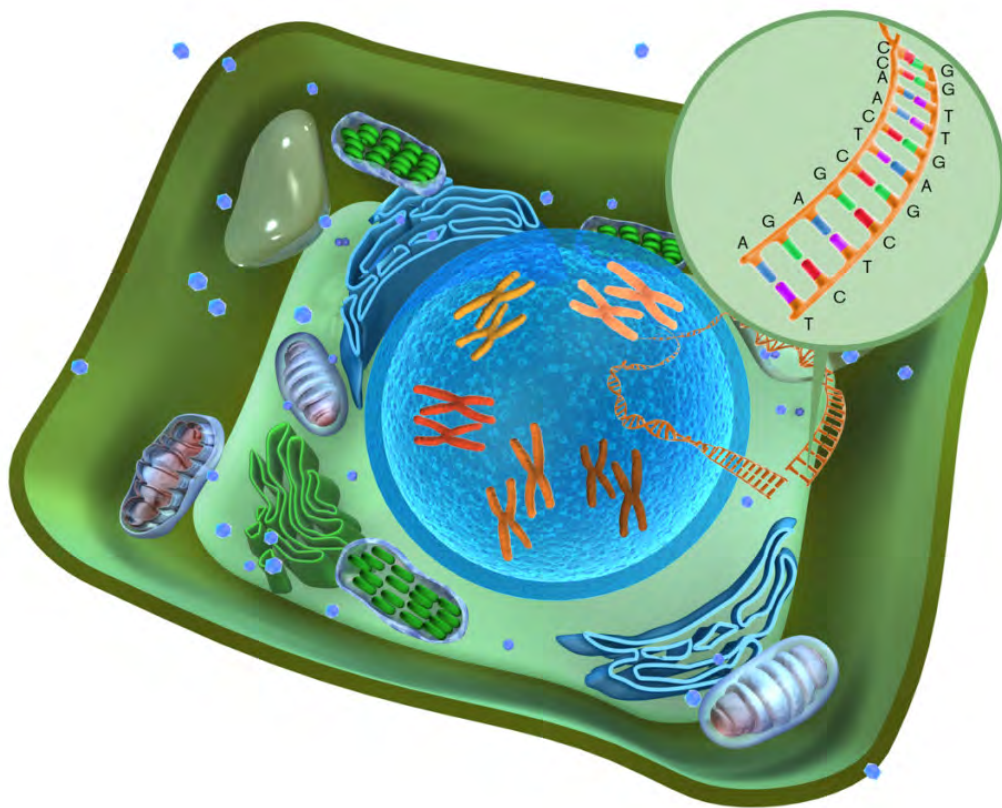
Denna strategi skulle enligt forskarna kunna minska användningen av bekämpningsmedel och samtidigt minska risken för att skadegörarna utvecklar resistens mot de modifierade plantornas försvar.¹⁶

2.1.6 Gyllene riset godkänt som livsmedel i Australien och Nya Zeeland

Food Standards Australia New Zealand har godkänt en variant av det gyllene riset med beteckningen GRE2. Godkännandet gäller användning som livsmedel, men tanken är inte att riset ska saluföras i Australien eller Nya Zeeland. Ansökan om marknadsgodkännande skickades in av det internationella risforskningsinstitutet (IRRI) för att handeln inte ska störas vid en eventuell

inblandning av det gyllene riset i konventionellt ris. IRRI har även ansökt om godkännande av riset som livsmedel i USA och Kanada och för odling i Filippinerna.

Riset är genetiskt modifierat för att producera betakaroten i riskornen. Karotenoider är röda, gula och orange pigment som finns i många blommor, frukter och grönsaker. Vissa karotenoider, till exempel betakaroten, kan i kroppen omvandlas till A-vitamin. A-vitaminbrist är ett stort problem i vissa delar av världen. Enligt Världshälsoorganisationens (WHO) beräkningar lider 250 miljoner barn i förskoleåldern brist på A-vitamin och att det leder till blindhet hos mellan 250 000 – 500 000 barn per år.¹⁷



Växtcell. Copyright: Gunilla Elam.

2.1.7 Klartecken för de första RNAi-modifierade insektsresistenta grödorna i USA

I mitten av juni gav myndigheterna i USA klartecken till fyra majs som kan motstå angrepp från majsrotbaggen. Den teknik som använts för att göra majsen resistent mot majsrotbaggen bygger på RNA- interferens (RNAi).

RNAi är en naturlig process i växter, människor och djur där dubbelsträngat RNA reglerar hur mycket protein som produceras från en viss gen. Forskare har inspirerats av detta och RNAi har bland annat använts för att ta fram äpplen (Arctic apples) och potatis (Innate) som

inte mörknar när de skadas. Det här är dock första gången en RNAi-gröda som påverkar en annan organism avreglerats.

Majsen har modifierats med en DNA-sekvens som när den uttrycks bildar ett dubbelsträngat RNA. När skalbaggs-larverna äter av majsen kommer det dubbelsträngade RNA:t att kännas igen av larvernas eget RNAi-maskineri. Det leder till att en för larverna viktig gen stängs av och att de så småningom dör.¹⁸

2.1.8 Mjöldaggsresistenta tomater med hjälp av CRISPR/Cas9

Mjöldagg är en av de vanligaste svampsjukdomarna på växter och det finns många olika arter av mjöldaggs-svampar. En art som angriper tomat är *Oidium neolycopersici*.

I tomat finns en gen som gör den mottaglig för svampen genom att det protein som produceras med genen som mall trycker ner växtens försvar mot mjöldagg. Det finns tomater som bär på en mutation i mottaglighetsgenen vilket ger dem motståndskraft mot mjöldagg. Att korsa in den egenskapen i andra tomat-sorter tar dock lång tid och är en arbetsintensiv process.

Forskare har nu istället använt gensaxen CRISPR/Cas9 för att skapa den mutation som finns naturligt i vissa tomater. Det tog knappt 10 månader från redigering till en andra generationens plantor, vilket är mycket snabbt i förhållande till konventionell förädling. De genomredigerade tomaternas hela arvsmassa analyserades och forskarna kunde bland annat konstatera att den mutation som skapats med hjälp av CRISPR/Cas9 inte gick att skilja från den naturliga mutationen.¹⁹

2.1.9 Förädling av oljedådra, en av Europas äldsta oljeväxter

Arkeologiska fynd tyder på att oljedådra odlades för föda och olja redan 4000 år f. Kr. De första fynden i Skandinavien är från tidig bronsålder. 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. Under 2000-talet har oljedådran fått en renässans och mycket forskning pågår för att på olika sätt förädla dådran för ökad och modifierad oljeproduktion.²⁰

Forskare har till exempel modifierat oljedådran med gener från marina mikroorganismer och fått den att producera långa omega-3-fettsyror i fröoljan. Plantorna har testats i fältförsök i Storbritannien med goda resultat.²¹ Fisk är den huvudsakliga källan till de riktigt långa, fleromättade omega-3-fettsyrorna eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA).

Den höga halten av dessa fettsyror i vissa fiskarter beror till stor del på fiskarnas intag av marina mikroorganismer som producerar EPA och DHA. Forskning har visat att långa, fleromättade fettsyror är viktiga för bland annat hjärt-kärlfunktionen.²²

En forskargrupp i USA har ändrat sammansättningen av fettsyror i oljedådra genom att med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 inaktivera en gen. Halten av den enkelomättade fettsyran oljesyra ökade från 16 till 50 procent, samtidigt som de fleromättade fettsyrorna minskade. Det gör att fröoljan blir stabilare och inte oxiderar vid höga temperaturer. Instabil olja stabiliseras genom härdning och då bildas bland annat transfettsyror.²³

Företaget Yield10 Bioscience har använt CRISPR/Cas9 för att öka oljehalten i oljedådra. Under året har jordbruksdepartementet i USA meddelat att oljedådran inte är att betrakta som en genetiskt modifierad produkt som omfattas av lagstiftningen.²⁴

Sveriges lantbruksuniversitet i Alnarp bedriver fältförsök med genetiskt modifierad oljedådra. Oljedådran har modifierats så att den i sina frön producerar oljekvaliteter som kan användas vid produktion av smörjmedel respektive insektsferomoner.

Feromoner är doftämnen som utsöndras av bland annat insekter för att kommunicera. De används som ett miljövänligt alternativ för att skydda grödor och fruktodlingar mot skadegörare. De kan till exempel användas för att störa parningen eller som lockbete i insektfällor. Även om insektsferomoner i sig är en miljövänlig strategi är tillverkningen av syntetiska feromoner mindre miljövänlig. Vid produktionen används skadliga kemikalier och farliga biprodukter kan bildas.

Skräddarsydda grödor för produktion av växtoljor har potential att ersätta delar av den fossila oljan som idag används som råvara i den kemiska industrin.²⁵

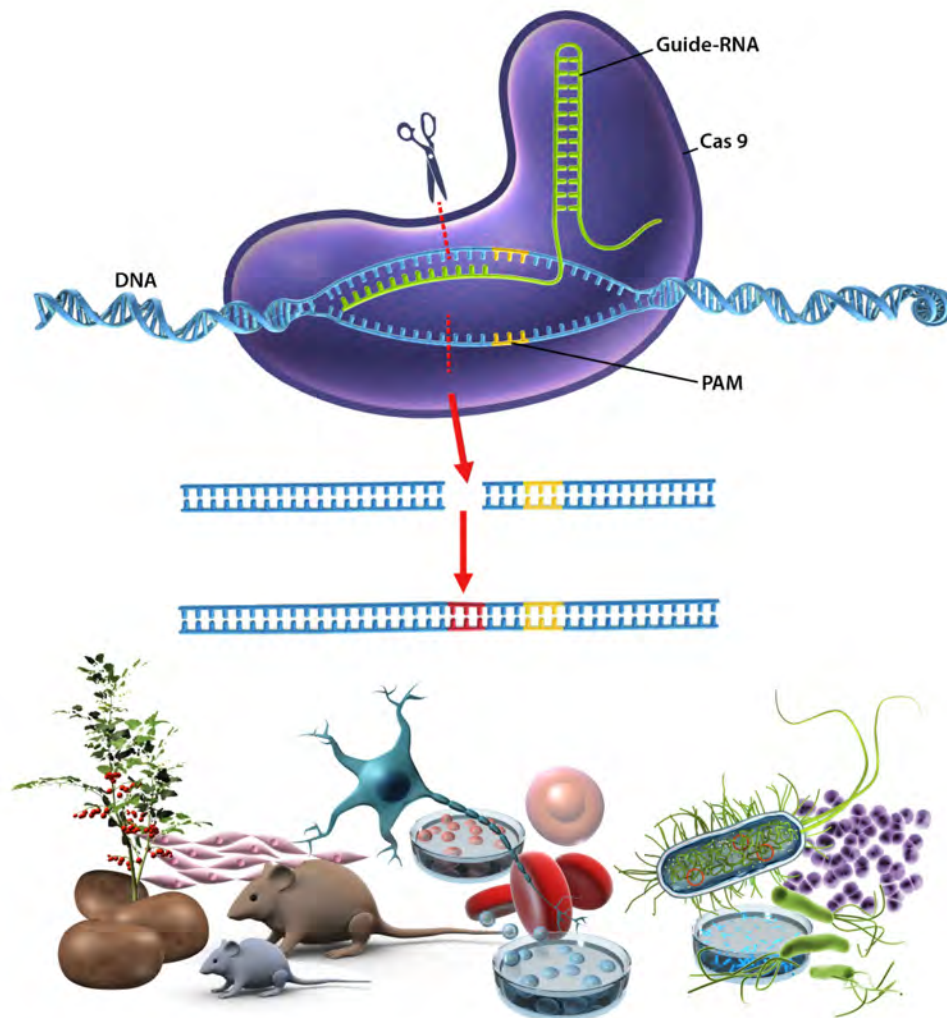
2.1.10 CRISPR-redigerad potatis testas i fältförsök i Sverige

Forskare vid Sveriges lantbruksuniversitet i Alnarp har i samarbete med Lyckeby stärkelse tagit fram en potatis med förändrad stärkelsekvalitet. Potatisen har förädlats med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 och under 2017 har den testats i fältförsök med goda resultat.

Stärkelse är uppbyggd av två molekyler, amylopektin och amylos. Det forskarna gjort är att inaktivera en gen som behövs för att amylos ska bildas. Den redigerade potatisen innehåller alltså bara amylopektinstärkelse.

Stärkelse är en vanlig konsistensgivare i många livsmedel och en stor del av den stärkelse som produceras globalt är kemiskt modifierad för att till exempel kunna lagras. En del av dessa modifieringsprocesser kan orsaka miljöproblem. Med den genomredigerade potatisen som bas kan dessa kemiska modifieringar avsevärt minskas.

I dagsläget bedöms de CRISPR-redigerade potatisarna av Sveriges behöriga myndighet att inte omfattas av den lagstiftning som reglerar genetiskt modifierade organismer.²⁶



Genomredigeringstekniken CRISPR/Cas9 kan användas för att skapa riktade mutationer där en viss gen stängs av. Guide-RNA designas för att känna igen en specifik plats i arvsmassan och Cas9-enzymet klipper itu DNA-strängen. Cellens eget reparationssystem lagar skadan, men lagningen blir inte exakt. Några få baspar försvinner eller läggs till och det skapas en mutation. Copyright: Gunilla Elam.

2.1.11 Ny metod för att ändra enstaka baspar i arvsmassan

Vid en variant av genomredigering skapas ett dubbelsträngsbrott, det vill säga båda strängarna i DNA-spiralen klipps itu. Cellens reparationssystem upptäcker brottet och lagar det, men det blir inte exakt som det var innan. Några baspar (G-C och A-T) kan försvinna eller läggas till och man får en förändring av arvsmassan, en mutation.

För mer precisa ändringar i arvsmassan kan en reparationsmall föras in tillsammans med CRISPR/Cas9. Mallen består av en DNA-sekvens som är uppbyggd på samma sätt som den gen man vill förändra, förutom på den eller de platser där man vill byta ut ett baspar. När Cas9-enzymet klippt itu DNA-spiralen kan cellen använda mallen som förlaga för att reparera skadan. Att använda en reparationsmall har dock inte fungerat särskilt effektivt och att föra in reparationsmallen i celler har i många fall visat sig vara svårt.

Under 2016 utvecklades en ny teknik som kallas basredigering. Genom modifieringar av CRISPR/Cas9-systemet kan ett baspar (A-T, G-C) bland alla de miljarder baspar som bygger upp en organisms arvsmassan bytas ut utan att DNA-spiralen klipps itu. Det behövs heller ingen reparationsmall.

Nu har två forskargrupper visat att basredigering fungerar på växter. Den ena gruppen har visat att det med basredigering går att byta ut enstaka baspar i ris respektive tomat, den andra att det med tekniken går att göra precisa förändringar i ris, vete och majs.²⁷

3 Djur



Atlantlax, foto: Troutlodge Inc. USDA Agricultural Research Service.

3.1 Genetiskt modifierad lax på marknaden i Kanada

I november 2015 marknadsgodkändes den genmodifierade laxen AquaAdvantage i USA. Det var första gången ett genmodifierat djur fått klartecken att användas som livsmedel. Året efter godkändes laxen i Kanada och i augusti 2017 meddelade företaget som utvecklat laxen, AquaBounty Technologies, att de sålt 4,5 ton av laxen på den kanadensiska marknaden.

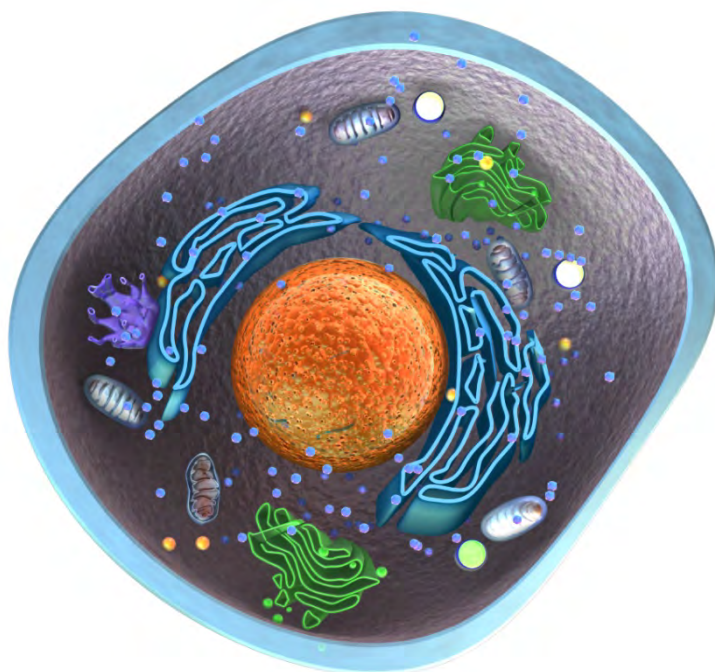
Laxen är modifierad för att växa dubbelt så snabbt som omodifierad lax. Den kan därmed växa till lämplig storlek för marknaden på halva tiden. Fiskarna föds för närvarande upp i tankar på land i Panama, men företaget har även fått tillstånd att bygga en anläggning på Prince Edward Island i Kanada. I USA har AquaBounty köpt en fiskfarm och väntar på ett godkännande från myndigheterna att få börja använda den.²⁸

3.2 Fältförsök med genetiskt modifierade kålmalar

I början av juli gavs i USA tillstånd till fältförsök med genetiskt modifierade kålmalar (*Plutella xylostella*). Försöket startade i augusti i staten New York. Kålmalen är en allvarlig skadegörare på korsblommiga växter som kål, blomkål och raps. Det är malens larver som orsakar skadorna och därmed ekonomiska förluster för lantbrukarna. Kostnaderna för kontroll av kålmalslarverna och de skador de orsakar beräknas globalt uppgå till mellan fyra och fem miljarder dollar per år.

I USA har kålmalen utvecklat resistens mot en lång rad bekämpningsmedel och malen var det första dokumenterade fallet där en insektspopulation utvecklat resistens mot cry-protein. Cry-protein produceras av de genmodifierade så kallade Bt-grödorna och är anledningen till att de är motståndskraftiga mot insektsangrepp. Kålmalen utvecklade dock resistens mot cry-protein flera år innan Bt-grödor började odlas. Proteinet används nämligen också som ett biologiskt bekämpningsmedel. Samma protein ingår i preparaten Bti som används för att bekämpa myggor i Sverige.

Det är enbart hanar som modifierats. När de släpps ut parar de sig med vilda honor och för därmed över den gen de modifierats med till nästa generation. Genprodukten leder till att honorna i avkomman dör innan de når könsmognad. Om det fungerar kommer populationen av kålmal i området att minska eller försvinna helt. I fältförsöket studeras bland annat hur långt de flyger och hur länge de lever. Försöket genomförs parallellt med pågående studier av kålmalar i burar i fält. I dessa försök undersöks bland annat hur effektivt systemet är att minska insektspopulationen. De genetiskt modifierade malarna har utvecklats av det brittiska företaget Oxitec och fältförsöket sköts av Cornelluniversitetet i USA.²⁹



Djurcell. Copyright: Gunilla Elam

3.3 CRISPR-redigerade grisar som organdonatorer

Med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 har forskare inaktiverat de så kallade endogena retrovirusen i grisars arvsmassa. Tanken är att så småningom försöka råda bot på organbristen i världen genom att använda skräddarsydda grisars organ. Transplantation av celler, vävnader eller organ över artgränserna kallas xenotransplantation. Anledningen till att man vill inaktivera dessa virus är att det inte kan uteslutas att de kan orsaka sjukdom hos den människa som transplanterats med ett grisorgan.

För ett par år sedan publicerades en vetenskaplig artikel där man visade att de endogena retrovirusen i grisens arvsmassa inaktiverats, men bara i odlade celler. Nu har forskare vid det USA-baserade företaget eGenesis i samarbete med danska och kinesiska forskare avlat fram griskultingar från CRISPR-redigerade celler. De gick till väga på ungefär samma sätt som när fåret Dolly klonades. Retrovirusen inaktiverades i fibroblaster (en typ av bindvävsceller). Fibroblasternas cellkärnor isolerades och fördes över till äggceller som saknade cellkärna. Äggcellerna fick växa till sig och planterades sedan in i surrogatsuggor.

Så här långt har det fötts 37 kultingar (från 17 suggor) vars endogena retrovirus är inaktiverade till 100 procent. Ett annat problem är avstötning, det vill säga att kroppen attackerar och försöker stöta bort det nya organet. Även detta problem skulle enligt forskarna antagligen kunna lösas genom att slå ut gener i grisens arvsmassa med hjälp av CRISPR/Ca9.³⁰

3.4 Olika ullfärger på genomredigerade lamm

Den genetiska bakgrunden till djurs färger har alltid väckt människans intresse och domesticeringen har lett till en mångfald av hårfärger. För ullproduktionen har färgen ekonomisk betydelse och är därför en viktig egenskap i avelsarbetet med får. Hos merinofår påverkar en gen som kallas ASIP om ullen blir vit eller inte. Det är sedan tidigare känt att en mutation i ASIP-genen ger svart ullfärg. Ullfärgen påverkas också av om djuret har en eller flera kopior av ASIP-genen och det finns en naturlig variation bland merinofåren.

För att bättre förstå hur ullfärg styrs genetiskt använde ett forskarlag gensaxen CRISPR-Cas9 för att förändra ASIP-genen. Nittiotvå embryon där ASIP-genen förändrats med hjälp av CRISPR/Cas9 transplanterades in i 60 tackor. Det resulterade i sex lamm. Av dem var ett helt vitt, två svarta med vitt huvud, ett brun-vit-fläckigt med vitt huvud och två svart-vit-fläckiga med svarta ringar runt ögonen. Forskarna tror att denna variation beror på en samlad effekt av redigeringen av ASIP-genen, naturlig variation i antalet kopior av ASIP-genen och spontana mutationer.

ASIP-genen är ännu inte så väl undersökt och bara sex av 60 embryon utvecklades till lamm. Det skulle enligt forskarna kunna tyda på att ASIP-genen även kan påverka utvecklingen av embryon eller fosters överlevnad. Detta är något de vill studera vidare.³¹

3.5 Modifierade kor med motståndskraft mot tuberkulos

Bovin tuberkulos är en allvarlig sjukdom hos kor där motståndskraften är genetiskt styrd. Sjukdomen orsakas av samma typ av bakterier som gör att människor drabbas av tuberkulos.

En forskargrupp i Kina har studerat arvsmassan hos kor för att hitta ett lämpligt ställe att föra in en gen i. Med hjälp av genomredigeringstekniken CRISPR/Cas9 förde de sedan in genen på den förutbestämda platsen i arvsmassan. När det handlar om djur är viktigt att en tillförd gen hamnar på en lämplig plats i arvsmassan. Detta för att den ska producera det protein den kodar för och för att man inte ska få oönskade effekter. Det är också en fördel när det gäller växter, men då kan man relativt enkelt ta fram ett stort antal plantor och analysera var genen hamnat och vad det har för effekt. Därefter kan man välja ut de bästa plantorna.

Genen forskarna modifierat korna med kodar för ett protein som utsöndras av makrofager. Ordet makrofag betyder storätare och är en del av immunsystemet. Genen finns naturligt i korns arvsmassa. Det forskarna gjorde var att föra in en extra kopia av genen för att stärka immunförsvaret. Resultaten visade att genen med hjälp av CRISPR/Cas9 kunde föras in på rätt ställe i arvsmassan.

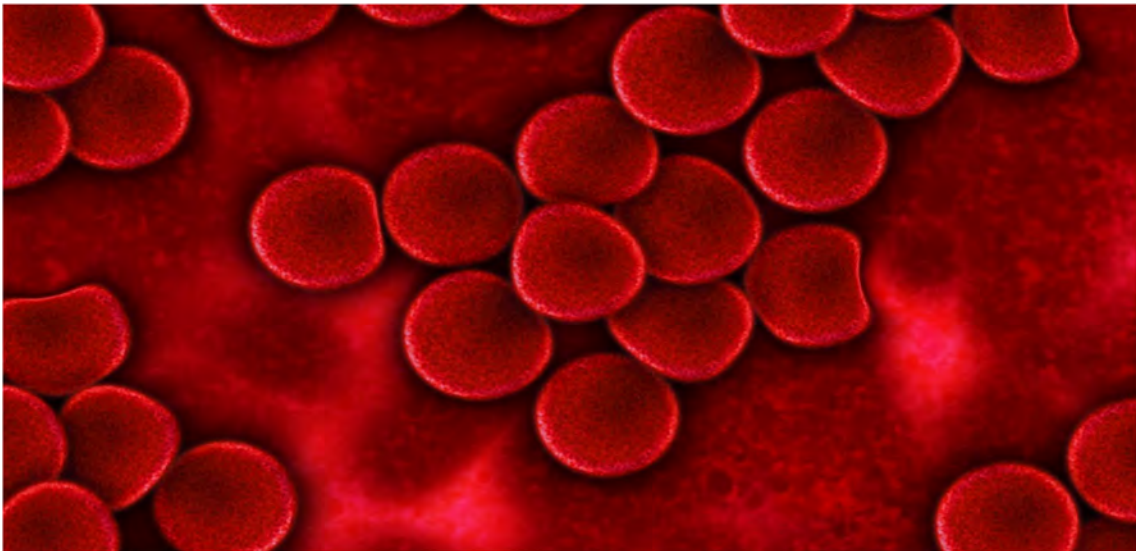
Forskarna testade tekniken på många embryon och fick slutligen fram tjugo genmodifierade kalvar. Av dem överlevde elva de första månaderna. Sex av dem smittades med tuberkulosbakterier och jämfördes med vanliga kalvar. Forskarna kunde se tydliga skillnader i hur immunsystemet reagerade på smittan. De kalvar som fått en extra kopia av genen hade bättre motståndskraft mot tuberkulos än kalvarna i kontrollgruppen. Enligt forskarna bidrar denna studie till att utveckla användningen av gensaxen så att den på sikt kan bli ett redskap i avelsarbetet.³²

3.6 Utveckling av kycklingars könsorgan och genomredigering

Genom att studera vilka gener som är aktiva i han-kycklingars könsorgan identifierade forskare från Kina och USA en gen som verkade ha stor betydelse för embryots utveckling till hane. Forskarna arbetade sedan med odlade stamceller och med gensaxen CRISPR-Cas9 kunde de stänga av denna gen. Genomredigeringen hindrade stamceller från att utvecklas till celler som behövs för att bilda hanens könsorgan.

Detta är en grundläggande studie, men en teknik som gör det möjligt att påverka kycklingars kön skulle kunna få praktisk betydelse. Värphöns och slaktkycklingar tillhör samma art men olika raser. De raser som används för att producera kött växer snabbt och därför är kyckling ett klimatsmart val av kött. De raser som används för äggproduktion är specialiserade på att värpa ägg. Sådana kycklingar växer långsamt och kycklingfiléerna blir tunna. Det innebär att han-kycklingar från värphönsraser inte har något ekonomiskt värde. Några han-kycklingar behövs som fäder till nästa generation värphöns, men om de flesta kycklingarna vore av honkön skulle det behövas färre ägg för att få fram värphönsen. Genomredigering skulle kunna vara ett sätt att i framtiden öka andelen hon-kycklingar.³³

4 Människa och medicin



4.1 Genterapi

Genterapi är en behandlingsform som innebär att en korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad gen. Det kan liknas vid en transplantation där man överför en gen i stället för ett organ. Den form av genterapi som används i behandlingssyfte är så kallad somatisk genterapi. Det innebär att det är kroppsceller (somatiska celler) som modifieras. Den nya genetiska informationen som introduceras påverkar endast den enskilda individen och går inte i arv till nästa generation.

Enligt svensk lagstiftning får försök i forsknings- eller behandlingssyfte som medför genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa inte utföras. Det är dock tillåtet att utföra försök på mänskliga ägg upp till 14 dagar efter befruktningen, men de modifierade äggen får inte föras in i en kvinnas livmoder.

4.1.1 Patient med svår hudsjukdom transplanteras med genmodifierade celler

En patient som förlorat nästan all sin hud till följd av en sällsynt genetisk sjukdom (junktional epidermolysis bullosa) har fått ny hud på cirka 80 procent av sin kropp. Sjukdomen karaktäriseras av att det bildas blåsor i övergången mellan överhuden och läderhuden vilket kan leda till en utbredd hudavlossning. Det finns inget botemedel och över 40 procent av dem som drabbas av sjukdomen dör innan tonåren.

En fyra kvadratcentimeter stor bit av patientens överhud användes för att starta en cellodling. Dessa celler modifierades med en fungerande gen för det protein som patienten saknade. Cellerna fick växa tills de bildade ett cirka 0,85 kvadratmeter stort hudlager som transplanterades på patientens ben, armar och rygg.

Tjugoen månader efter transplantationen hade inga nya blåsor bildats.³⁴

4.1.2 USA godkänner genterapibehandling för ögonsjukdom

USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) har för första gången godkänt en genterapibehandling mot en genetisk sjukdom som inte är cancer. Det rör sig om en behandling av *retinitis pigmentosa*, en sjukdom som påverkar synen och som kan leda till blindhet.

Retinitis pigmentosa, är ett samlingsnamn för ett hundratal ärftliga sjukdomar som drabbar ögats näthinna. Näthinnan innehåller celler som är känsliga för ljus. Dessa sinnesceller kallas tappar och stavar och bryts ner av sjukdomen. Den genetiska orsaken till sjukdomen kan variera. Det finns över 60 gener där en mutation kan leda till *retinitis pigmentosa*.

Den nya genterapibehandlingen är avsedd att användas i de fall sjukdomen beror på en mutation i båda kopiorna av en gen som kallas RPE65.

Genterapiprodukten heter Luxturna och består av ett virus som bär på en fungerande RPE65-gen. Företaget som utvecklat produkten, Sparks Therapeutics, har även lämnat in en ansökan om marknadsgodkännande av Luxturna till det europeiska läkemedelsverket.³⁵

4.1.3 Positiva resultat från kliniskt försök med genterapi mot spinal muskelatrofi

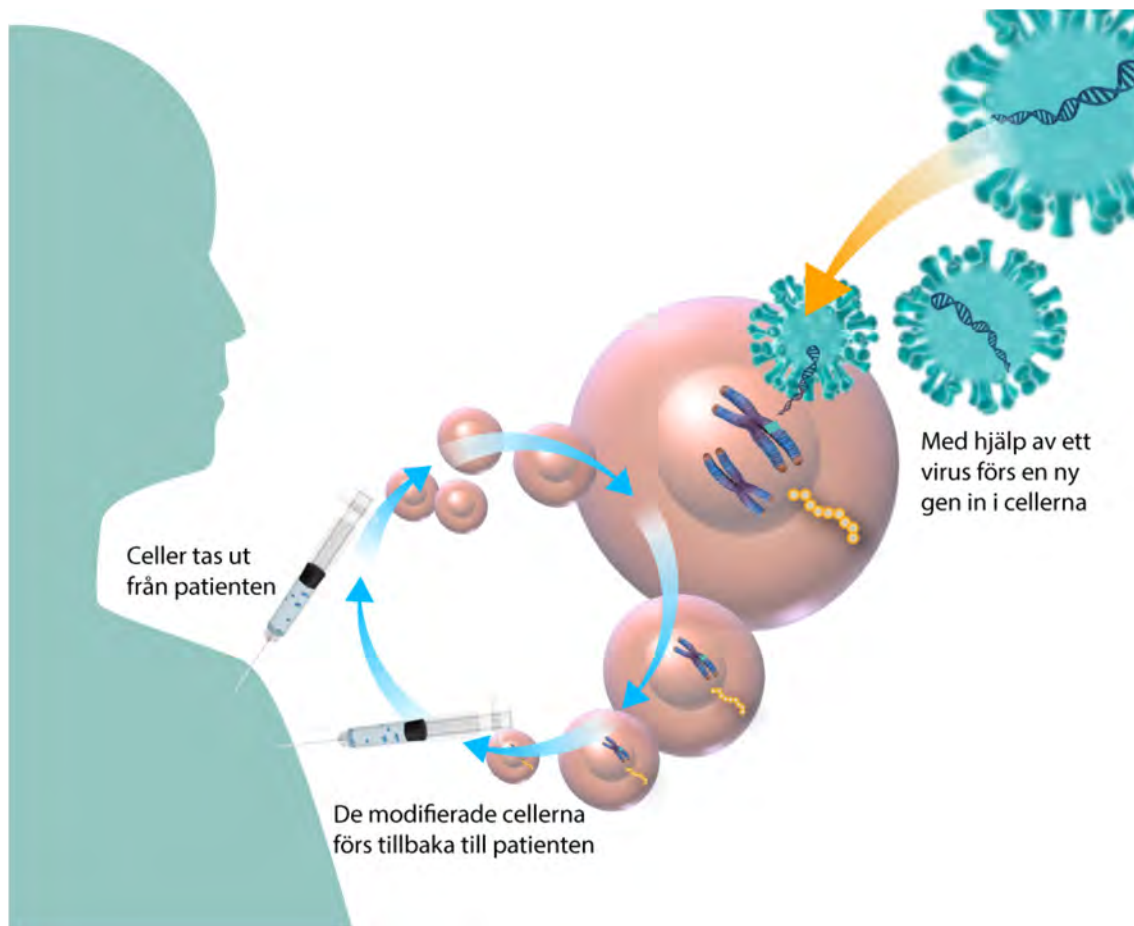
Spinala muskelatrofier är en grupp ärftliga sjukdomar som leder till muskelsvaghet och muskelförtvinning (atrofi).

Den svåraste formen kallas SMA1 och förekommer hos spädbarn. Sjukdomen ger symtom inom sex månader. Barn med SMA1 är ofta muskelsvaga som nyfödda. De orkar inte lyfta huvudet, har ofta svårt att suga och svälja och lär sig aldrig att sitta utan stöd. Risken för infektioner, framför allt lunginflammation, är stor eftersom barnen har svårt att hosta upp slem. Barn med denna form av spinal muskelatrofi dör oftast under det första levnadsåret.

I en första klinisk studie behandlades 15 atrofi-patienter med genterapi. De fick en dos intravenöst av ett ofarligt virus som bar på den korrekta genen.

Vid en uppföljning 20 månader eller mer efter behandlingen levde alla patienter och ingen behövde permanent andningshjälp. Av de 12 patienter som fick den högsta dosen kunde elva prata, äta och sitta, om än mycket korta stunder. Två av dem kunde gå.

Fler studier behövs dock för att utvärdera hur säker behandlingen är på lång sikt och hur länge behandlingen håller i sig.³⁶



Patientens egna celler plockas ut och genmodifieras eller genomredigeras utanför kroppen. Cellerna med det förändrade DNA:t sätts sedan tillbaka in i patienten. Copyright: Gunilla Elam

4.1.4 Patient med blodbristsjukdom behandlad med genterapi

Sickelcellanemi är en allvarlig ärftlig blodbristsjukdom. Sjukdomen beror på mutationer som ger förändringar i hemoglobinet, det protein i de röda blodkropparna som transporterar syre till olika delar av kroppen. Globalt föds årligen mer än 275 000 barn med sjukdomen.

Under året rapporterades om en patient som behandlats med genmodifierade blodstamceller. Blodstamceller är en typ av celler som utvecklas till bland annat röda blodkroppar.

I korthet togs blodstamceller från patientens benmärg. De modifierades med en korrekt kopia av den gen som i patienten är muterad och fördes därefter tillbaka in i patienten. Före behandlingen led patienten av mycket smärtsamma episoder då syrebrist uppstår på grund av tilltäppta blodkärl.

Patienten hade även akuta bröstsmärtor, vilket är ett livshotande tillstånd för patienter med sickelcellanemi. På grund av syrebrist hade även patientens benvävnader i höfterna förstörts.

Under de femton månader som gått efter behandlingen har patienten inte upplevt några episoder av syrebrist.³⁷

4.1.5 Patient genredigerad direkt i kroppen

För första gången har en patient fått en behandling med hjälp av genomredigering direkt i kroppen. Den patient som behandlades har Hurler-Scheie syndrom. Det är en sällsynt ämnesomsättningssjukdom som beror på en mutation i en gen som styr bildandet av enzymet alfa-L-iduronidas. Enzymet medverkar vid nedbrytningen av kroppens så kallade mukopolysackarider, men på grund av mutationen saknas enzymet vid sjukdomen. Det gör att mukopolysackariderna ansamlas i cellerna i stället för att brytas ned. Det leder i sin tur till att olika vävnader och organ skadas.

Gensaxen CRISPR/Cas9 har fått stor uppmärksamhet de senaste åren, men i det här fallet användes en äldre genomredigeringsteknik, zinkfingernukleas. Med hjälp av denna gensax har den korrekta versionen av genen för alfa-L-iduronidas satts in på en specifik plats i DNA:t i några av patientens leverceller.

Det kommer att dröja en tid innan man vet om behandlingen fungerar.³⁸

4.1.6 UniQure ansöker inte om omgodkännande av genterapibehandling

För fem år sedan blev det Amsterdam-baserade företaget uniQure's Glybera den första genterapibehandlingen som godkändes inom EU. När tillståndet löpte ut i oktober 2017 ansökte inte företaget om förnyat marknadsgodkännande. Anledningen var inte att det inte fungerade eller var säkert för patienten, utan att behandlingen är för kostsam, nästan en miljon amerikanska dollar per behandling. Sedan Glybera marknadsintroducerades 2015 har bara en patient behandlats med produkten.

Glybera används för att behandla en ovanlig genetisk sjukdom. Sjukdomen beror på att genen för enzymet lipoproteinlipas bär på en mutation som gör att enzymet inte fungerar som den ska. Fett transporteras i blodet som små fettdroppar täckta av proteiner. De kallas lipoproteiner och om enzymet saknas eller bara finns i låga halter kan lipoproteinerna inte brytas ner. Det leder bland annat till inflammation i bukspottkörteln och svåra smärtor. Glybera består av ett ofarligt virus som bär på en fungerande lipoproteinlipas-gen och injiceras i muskelceller i benen.

I maj 2016 godkändes den andra genterapibehandlingen inom EU. Den kallas Strimvelis och är en behandling av patienter med svår kombinerad immunbrist (ADA-SCID). Barn med sjukdomen brukar kallas bubbelbarn eftersom de ofta måste hållas isolerade på grund av infektionsrisken. Patienten behöver bara behandlas en gång till en kostnad av 665 000 amerikanska dollar. Om behandlingen inte fungerar för en patient betalar företaget, GlaxoSmithKline, tillbaka pengarna. I mars 2017 behandlades den första patienten med Strimvelis.^{39, 40}

4.2 Immunterapi för behandling av cancer

Immunförsvaret känner igen och angriper det som är främmande för kroppen som exempelvis förkylningsvirus och bakterier. Cancerceller kan också ses som främmande för kroppen eftersom de avviker från normala celler, men immunförsvaret är inte så effektivt på att oskadliggöra dem. En form av immunterapi vid behandling av cancer innebär att T-celler (en del av immunförsvaret) genmodifieras så att de blir bättre på att hitta och döda cancerceller. Vanligtvis används patientens egna T-celler. Cellerna tas ut ur kroppen, modifieras och förökas upp till miljarder. Därefter förs cellerna tillbaka in i patienten. De celler som vanligtvis används har bland annat modifierats med en så kallad CAR-receptor och kallas därför CAR-T-celler. CAR-receptorn gör att T-cellerna känner igen ett specifikt protein (ett antigen) på tumörcellerna. Vid en annan form av immunterapi behandlas patienterna med läkemedel som hämmar ett protein.

4.2.1 Immunterapibehandlingar av cancer godkända i USA

I slutet av augusti 2017 godkände USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) en cancerterapi som innebär att patientens egna immunceller modifieras genetiskt (CAR-T-terapi). Myndigheten kallar det ett historiskt beslut eftersom det är den första genterapibehandlingen som godkänns i USA. Terapin har utvecklats av det schweiziska företaget Novartis för behandling av barn och unga vuxna med akut lymfoblastisk leukemi (en form av blodcancer) och kallas Kymriah.

Knappt två månader senare godkände FDA ytterligare en immunterapibehandling. Den kallas Yescarta och är en behandling av vuxna med vissa typer av B-cellslymfom. Lymfom är ett samlingsnamn för olika tumörsjukdomar som uppstår i celler i lymfsystemet.⁴¹

I Sverige testas immunterapi för behandling av cancer i kliniska prövningar av bland annat forskare vid Uppsala universitet i samarbete med Akademiska sjukhuset i Uppsala.⁴²

4.2.2 Fria från sin leukemi 12 respektive 18 månader efter immunterapi-behandling

Under 2015 behandlades två barn med genmodifierade och genomredigerade immunceller. Behandlingen utfördes vid Great Ormond Hospital i London. Barnen led av akut lymfatisk leukemi (en form av blodcancer). Det ena barnet fick sin diagnos vid 14 veckors ålder och behandlades med immunterapi vid 11 månaders ålder, det andra diagnosticerades med blodcancer vid fyra veckors ålder och behandlades vid 16 månaders ålder. Båda barnen hade fått återfall efter gängse cancerbehandling.

Vanligtvis används patientens egna T-celler, men barnen hade inte tillräckligt många friska T-celler. Av den anledningen användes T-celler från en donator. Donatorns T-celler modifierades med gener som gav dem bättre förmåga att hitta och döda cancerceller. Dessutom användes genomredigeringstekniken TALEN för att slå ut vissa gener i donatorns T-cellerna. Detta för att minska risken för avstötning.

Knappt en månad efter behandlingen fanns inga spår av cancerceller i varken blod eller benmärg. En vetenskaplig artikel som beskriver den behandling barnen fått publicerades i februari 2017. De hade då varit fria från cancer i 12 respektive 18 månader.

De modifierade T-cellerna är en typ av CAR-T-celler som kallas UCART och har utvecklats av företaget Collectis.⁴³

4.2.3 Mikrobiomets påverkan på immunterapi mot cancer

Vid en form av immunterapi behandlas patienter med en typ av läkemedel som kallas PD-1-hämmare. Läkemedlen blockerar proteinet PD-1 som normalt binder till tumörceller och hindrar kroppens immunförsvar från att attackera dem. Hur väl behandlingen fungerar varierar från patient till patient.

Under 2017 visade två forskningsartiklar att mikrobiomet kan spela en roll i hur framgångsrik behandling av cancerpatienter med PD-1-hämmare är. Mikrobiomet är alla de mikroorganismer som finns i en viss miljö, till exempel mag-tarmkanalen.

I den ena studien samlades avföring in från över 100 patienter innan de behandlades med PD-1-hämmare. De som hade den största mångfalden av mikroorganismer svarade bättre på behandlingen och möss som transplanterades med avföring från dessa patienter fick minskad tumörtillväxt. Forskarna kunde också visa att patienter som hade mycket bakterier i gruppen Clostridiales var mer benägna att svara på behandlingen och att de som hade mycket Bacteroidales-bakterier i sin avföring svarade sämre.

Den andra studien visade att patienter som behandlats med antibiotika kort tid innan eller strax efter immunterapibehandlingen klarade sig sämre. Antibiotika slår inte bara ut de bakterier som orsakar den infektion man vill behandla utan stör hela mikrobiomet i mag-tarmkanalen. Forskarna visade också att närvaro av bakterien *Akkermansia muciniphila*, både i möss och människor, var kopplad till bättre svar på behandlingen.⁴⁴

4.3 Aktivering av gener med gensaxen CRISPR/Cas9

De flesta system för genomredigering fungerar genom att DNA-molekylen i ett första steg klipps itu i det område där man vill göra den genetiska förändringen. I CRISPR/Cas9-systemet är det guide-RNA som visar vägen och enzymet Cas9 som sköter själva klippet.

Under 2017 visade forskare från USA och Spanien att gener i möss kan aktiveras med hjälp av en modifierad form av CRISPR/Cas9 utan att DNA:t klipps itu. De använde sig av vad de kallar ett "dött" Cas9-enzym som inte kan klippa, men hitta till rätt plats i arvsmassan, guide-RNA och en så kallad transkriptionsfaktor, ett DNA-bindande protein som kan aktivera eller hämma genuttryck.

Utvalda gener aktiverades i möss med diabetes typ 1, muskeldystrofi respektive en akut njurskada. I mössen med njurskada förbättrades njurfunktionen, i möss med diabetes kunde forskarna notera att blodsockerhalten sjönk och för mössen med muskeldystrofi mildrades sjukdomssymptomen.⁴⁵

4.4 Mer precisa genetiska förändringar med basredigering

För fem år sedan startade det som brukar kallas ”the CRISPR craze” och sedan dess har forskare arbetat med att förfinas och effektivisera detta kraftfulla verktyg populärt kallat gensaxen. Under 2016 publicerades den första artikeln som beskrev hur gensaxen kunde modifieras för att användas till en mer subtil form av redigering som kallas basredigering.

DNA är uppbyggt av fyra nukleotider som bildar par, A binder till T och G till C. Detta kallas baspar och det är alltså ett utbyte av till exempel A-T till G-C på en specifik plats i arvsmassan som kallas basredigering. Till skillnad mot den ursprungliga CRISPR/Cas9-tekniken klipps DNA-spiralen inte itu vid basredigering.

Under 2017 publicerades två vetenskapliga studier där forskare använt den nya tekniken på två olika sätt. Den ena forskargruppen arbetade med basredigering av humant DNA, den andra med att basredigera mRNA, budbäraren mellan DNA och proteiner

Tekniken har väckt stort intresse eftersom ett antal sjukdomar beror på att ett baspar bytts ut mot ett annat i en sjukdoms-gen.⁴⁶

4.5 Sextiofem miljoner dollar till forskning på genomredigering

Under sommaren delade DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) ut sammanlagt 65 miljoner dollar i forskningsanslag till sju olika forskargrupper som arbetar med genomredigering. DARPA är en federal myndighet i USA som sorterar under försvarsdepartementet. Anslagen ska användas till att förbättra genomredigeringsteknikernas precision och säkerhet.

En av dem som fått forskningsanslag från DARPA är Jennifer Doudna, en av de forskare som först beskrev gensaxen CRISPR/Cas9. Hon och hennes kollega Emmanuelle Charpentier är sedan 2014 inblandade i en patentstrid med Feng Zhang vid Broadinstitutet.⁴⁷

5 Lagstiftningsfrågor



5.1 Generaladvokat avger sitt yttrande om mutagenes

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. EU-domstolens beslut ska tillämpas inte bara av den domstol som begärt förhandsavgörandet utan alla nationella domstolar i medlemsstaterna. En generaladvokat är en rådgivare till EU-domstolen och avger ett opartiskt och självständigt yttrande om hur han eller hon tycker att ett mål i EU-domstolen ska avgöras. Generaladvokatens yttrande blir sedan en del av domarnas beslutsunderlag.

I oktober 2016 begärde Frankrikes högsta förvaltningsdomstol ett förhandsavgörande av EU-domstolen som gällde termen mutagenes i den lagstiftning som reglerar genetiskt modifierade

organismer. Bakgrunden till den franska domstolens begäran var att lantbrukarförbundet Confédération paysanne och åtta andra organisationer, däribland Jordens vänner, krävt av den franska domstolen att en viss del i Frankrikes motsvarighet till miljöbalken skulle ogiltigförklaras. Det gällde den del som undantar organismer som förädlats med hjälp av mutagenes från att regleras som en genetiskt modifierad organism.

I EU:s direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön anses mutagenes leda till en genetiskt modifierad organism, men undantas reglering förutsatt att metoden inte inbegriper användning av hybridnukleinsyramolekyler eller genetiskt modifierade organismer. Det innebär till exempel att en växt som tagits fram via mutagenes inte behöver riskbedömas innan en marknadsintroduktion.

Den 18 januari 2018 presenterade generaladvokat Michal Bobek sitt utlåtande.

En av den franska domstolens frågor var om organismer framtagna med tekniker för mutagenes som utvecklats efter 2001 omfattas av undantaget för mutagenes i direktiv 2001/18/EG. Innan 2001 användes i stort sett bara mutationsframkallade ämnen eller strålning för att skapa mutationer. Med denna typ av konventionell mutationsförädling skapas slumpmässiga mutationer över hela arvsmassan. Idag finns mer precisa tekniker som till exempel genomredigerings-tekniken CRISPR/Cas9. Till skillnad mot konventionell mutagenes kan man med den typen av tekniker på förhand bestämma var i arvsmassan man vill skapa en mutation. Den franska domstolen ville med andra ord veta om organismer där en mutation skapats med hjälp av till exempel CRISPR/Cas9 omfattas av undantaget.

Enligt generaladvokaten undantas all form av mutagenes under förutsättning att det inte inbegriper användning av hybridnukleinsyra eller genetiskt modifierade organismer. Exakt vilken teknik som används är i övrigt inte avgörande. Generaladvokaten skriver vidare att försiktighetsprincipen i domstolens praxis i första hand uppfattas som att den tillåter olika aktörer att vidta provisoriska skyddsåtgärder utan att behöva vänta på att det fullt ut visas att riskerna faktiskt förekommer och hur allvarliga de är. Skyddsåtgärderna kan dock inte grundas på en rent hypotetisk uppskattning av risken, som grundas på rena antaganden som inte är vetenskapligt belagda. Generaladvokaten menar också att försiktighetsprincipen inte kan åberopas för att säga att enbart tekniker som fanns vid direktivets antagande omfattas av undantaget för mutagenes och att försiktighetsprincipen inte kan användas för omtolkning av de rättsliga bestämmelserna i strid med deras ordalydelse.

En av de frågor som diskuterats i över 10 år och som generaladvokaten inte ger något direkt svar på är om "användning av hybridnukleinsyra" innebär att slutprodukten, till exempel en växt, innehåller hybridnukleinsyra. Hybridnukleinsyra innebär att nukleinsyra, till exempel DNA, från två olika källor kopplas samman. Den behöriga myndigheten, Jordbruksverket har tidigare tolkat detta som att användning av hybridnukleinsyra gäller under förutsättning att tekniken stämmer överens med de metoder för genetisk modifiering som beskrivs i direktivet. Det vill säga, om växten bara bär på en mutation och inte innehåller något främmande DNA (ingen hybridnukleinsyra) omfattas den av undantaget för mutagenes.

En annan fråga som EU-domstolen har att ta ställning till är om det finns utrymme för nationell lagstiftning när det gäller mutagenes. Generaladvokaten skriver i sitt yttrande att direktiv

2001/18/EG inte utgör något hinder för medlemsstaterna att anta bestämmelser om mutagenes förutsatt att de övergripande skyldigheterna enligt EU-rätten iakttas.⁴⁸

5.2 Digital sekvensinformation och internationella avtal

Den information om DNA-sekvenser och organismers hela arvsmassa som finns i publika databaser är fritt tillgänglig för alla. Det kan ses som ett forskningssamarbete på global nivå och en allmännyttig verksamhet. FN:s konvention om biologisk mångfald är ett globalt avtal om bevarande och hållbart nyttjande av den biologiska mångfalden. Nagoyaprotokollet är ett tilläggsprotokoll till konventionen som reglerar tillträde till genetiska resurser och rättvis fördelning av vinster som kan uppstå vid användandet av dem. Protokollet gäller både kommersiell och icke-kommersiell forskning och regleras på nationell nivå.

En fråga som för tillfället diskuteras är om den digitala sekvensinformationen som finns i öppna databaser är att jämföras med fysiska genresurser som till exempel en växt. Det skulle innebära att om det land varifrån den genetiska resursen kommer är part till Nagoyaprotokollet och har en tillträdeslagstiftning måste den forskare som i sina studier vill använda en DNA-sekvens i en databas först ansöka om förhandsgodkännande och ingå ett avtal med det landet. En eventuell nytta ska fördelas på ett rimligt och rättvist sätt enligt överenskomna villkor. Det finns därmed en konflikt mellan den grundläggande forskningens ambition om fri spridning av kunskap och forskningsrön och den tillträdeslagstiftning som reglerar tillträde och användning av genetiska resurser.

Vid konventionens partskonferens i december 2016 beslutades att en expertgrupp skulle tillsättas. Gruppen ska bland annat identifiera olika typer av digital sekvensinformation som är relevanta för konventionen och Nagoyaprotokollet och analysera eventuella konsekvenser av användningen av digital sekvensinformation för konventionens mål och protokollets syfte.

Diskussioner om digitala sekvenser och genetiska resurser förs även inom det internationella växtgenetiska fördraget för jordbruk och livsmedel. Genom fördraget kan växtförädlare och andra användare få ett förenklat tillträde till genetiska resurser av 64 av världens viktigaste jordbruksgrödor. Fördraget garanterar att ursprungsländerna får del av de vinster som kan uppstå när genresurserna används.

I september 2017 lämnade EU och dess medlemsstater synpunkter på konventionens meddelande (notifiering) om digital sekvensinformation. EU påpekade bland annat att digital sekvensinformation är mycket värdefullt för bevarande och hållbart nyttjande av biologisk mångfald. Vidare uppmärksammades konventionen på vikten av publicering och tillgång till denna information för icke-kommersiell forskning.

Även inom Världshälsoorganisationens ramverk för pandemiska influensavirus (Pandemic Influenza Preparedness Framework) diskuteras frågan. Influentaövervakningen för både säsongsinfluenza och pandemisk influensa är beroende av sekvensinformation. Det pågår för tillfället ett arbete för att undersöka om den globala influenzaövervakningen (Global influenza surveillance and response system) kan bli ett så kallat "specialized international instrument"

inom Nagoyaprotokollet. Detta för att tiden mellan selektion av vaccinstammar och produktion måste vara snabb och förhandlingar med ursprungsländerna kan ta tid.

Information om olika typer av organismer på DNA-nivå finns idag i databaser och användningen av dessa databaser genomsyrar i princip alla grenar av den moderna biologin. Den digitala sekvensinformationen används bland annat för att studera evolution och biologisk mångfald. Den används vid grundläggande studier av hur en gen eller en hel organism fungerar och för att producera till exempel läkemedel, vaccin och andra industriella produkter. Digital sekvensinformation är också av stor vikt vid identifieringsarbetet inom CITES, den globala miljökonventionen vars syfte är att reglera internationell handel med hotade vilda arter av djur och växter.

Under 1970-talet då information om DNA-sekvenser började publiceras i den vetenskapliga litteraturen sattes publika databaser upp för att lagra och organisera informationen. Idag kräver många vetenskapliga tidskrifter att sekvensinformationen deponeras i någon av de publika databaserna för att en artikel ska publiceras.

Det finns över 1 500 databaser med sekvensinformation. Den största är International Nucleotide Sequence Database Collaboration (INSDC). Det är ett samarbetsprojekt mellan Storbritannien, Japan och USA som finansieras av respektive land. Den digitala sekvensinformationen i dessa databaser ökar exponentiellt och har nästan fördubblats de senaste fem åren. Sökmotorn för den databas som sköts från Storbritannien används över tolv miljoner gånger per månad. All information i INSDC:s databaser är fritt tillgänglig.

En genetisk resurs kan vara en växt, ett djur eller delar av en växt eller ett djur som frön, sporer eller spermier. Det kan också vara jästceller, virus eller bakterier.⁴⁹

5.3 Försök att lösa blockeringarna vid godkännandet av genetiskt modifierade växter

Sedan den förordning som reglerar genetiskt modifierade livsmedel och foder trädde i kraft 2003 har en kvalificerad majoritet av medlemsstaterna aldrig varit varken för eller emot ett utkast till beslut om godkännande. Kvalificerad majoritet definieras som minst 55 procent av de 28 medlemsstaterna och minst 65 procent av EU:s befolkning. Detta kallas också dubbel majoritet. Innan livsmedels- och foderförordningen trädde kraft rådde ett så kallat *de facto* moratorium inom EU. Det innebar att inga ansökningar om marknadsgodkännande av genetiskt modifierade organismer behandlades mellan åren 1998 och 2004.

För att försöka lösa problemen i godkännandeprocessen när det gäller odling infördes ett nytt direktiv 2015. Direktivet ger medlemsstaterna möjlighet att förbjuda eller begränsa odling av genetiskt modifierade grödor inom sitt territorium. I direktivet finns övergångsbestämmelser. Dessa bestämmelser innebär att medlemsstaterna fram till den 3 oktober 2015 hade möjlighet att kräva att bli undantagna från de ansökningar som redan lämnats in. Sjutton medlemsstater krävde att hela territoriet skulle undantas ansökningarna. Från Belgien ställdes

krav på att Vallonien skulle undantas och från Storbritannien att Wales, Skottland och Irland skulle undantas.

I januari 2017 röstade medlemsstaterna för första gången sedan lagstiftningen trädde i kraft om tre ansökningar om odling. En av ansökningarna gällde förnyat godkännande av den insektsresistenta majsen MON810. De två andra ansökningar gällde majs 1507 och majs Bt11. Ansökningar om marknadsgodkännande av de två sistnämnda lämnades in 2001 respektive 2003. Omröstningarna ledde inte i något fall till kvalificerad majoritet, vilket tyder på att det nya direktivet inte fungerar som det var tänkt. Av de 17 länder som krävt och blivit undantagna från dessa ansökningar röstade 11 nej, två ja och fyra länder avstod.

I mitten av februari 2017 presenterade kommissionen ett nytt förslag på hur godkännandeprocessen skulle kunna fås att fungera. Detta genom att ändra i kommittéförfarandet. Kommittéförfarandet innebär att kommissionen skriver ett utkast till beslut som medlemsstaterna röstar om i en ständig kommitté. När den kommittén inte kvalificerad majoritet så kan ärendet gå vidare till en omprövningskommitté som också den består av representanter från medlemsstaterna.

Kommittéförfarande fungerar generellt mycket väl, men inte när det gäller genetiskt modifierade organismer. Det är i allmänhet fler medlemsstater som stödjer utkastet till beslut än som motsätter sig dem, men man når aldrig kvalificerad majoritet. Att medlemsstaterna aldrig tar något beslut när det gäller genetiskt modifierade organismer är unikt. Sett till kommittéförfarandet i stort leder en omröstning till ett ja i cirka 98 procent av fallen och i väldigt få fall leder en omröstning till ett nej eller att inget yttrande avges.

Vid en omröstning kan en medlemsstat rösta ja eller nej till kommissionens förslag eller lägga ner sin röst. De stater som lägger ner sin röst och de som inte finns representerade vid omröstningen räknas inte bort vid den totala sammanräkningen och det vill kommissionen ändra på. De föreslår att beräkningarna bara ska ta hänsyn till de medlemsstater som röstat ja eller nej. Genom denna ändring hoppas kommissionen minska risken för att resultatet efter en omröstning blir inget yttrande. Förslaget gäller omprövningskommittén. Kommissionen föreslår också att de ska kunna lämna ärendet till omprövningskommittén en andra gång om ingen kvalificerad majoritet nås. Den andra omröstningen föreslås vara på ministernivå. Om inte kvalificerad majoritet nås vid den andra omröstningen ska kommissionen kunna överlämna ärendet till ministerrådet för ett icke bindande utlåtande.

För ökad insyn föreslår kommissionen att informationen om hur medlemsstaterna röstar i omprövningskommittén ska bli offentliga.⁵⁰

5.4 Livsmedelsverket redovisar uppdraget om märkning av animaliska produkter

I 2016 års regleringsbrev fick Livsmedelsverket i uppdrag att, i samråd med Konsumentverket, utreda och analysera möjligheterna att märka animaliska produkter från djur som ätit foder fritt från genetiskt modifierade organismer (GMO), alternativt märkning av produkter från djur som ätit GMO-foder. I uppdraget ingick också att utreda hur man ska kunna underlätta för aktörer vid upphandling av livsmedel från djur som ätit GMO-fritt foder.

Livsmedelsverket har analyserat två alternativ.

1) Obligatorisk märkning

Verkets slutsats är bland annat att ett obligatoriskt märkningskrav inte är proportionerligt eftersom det skulle innebära en allt för stor administrativ börda och ökade kostnader för företagen i förhållande till nyttan för konsumenterna. Vidare skulle en nationell obligatorisk märkning vara svår att motivera utifrån de krav som bland annat ställs i EU-förordningen om tillhandahållande av livsmedelsinformation till konsumenterna. Om en sådan märkning skulle vara möjlig skulle den enbart omfatta svenskproducerade produkter och i princip allt foder på den svenska marknaden är idag GMO-fritt.

2) Frivillig märkning

Livsmedelsverkets bedömning är att det är möjligt att märka livsmedel med uppgiften ”från djur som har ätit GMO-fritt foder. Om alla livsmedel inom en produktgrupp kommer från djur som ätit GMO-fritt foder skulle det dock kunna anses som vilseledande.

Livsmedelsbranschen är starkt kritisk till införandet av en obligatorisk märkning. En frivillig märkning är inte heller av intresse för branschen med några undantag inom bland annat mejeri- och fågelsektorn. Bland konsumentorganisationerna finns ett visst intresse, men frågan är inte prioriterad.

Själva djuret är inte genetiskt modifierat, det är därför inte möjligt att analysera huruvida djuret utfodrats med foder som innehåller GMO eller inte. Enligt de kontrollmyndigheter som Livsmedelsverket frågat är verifiering av handelsdokument ofta både tidskrävande och komplicerat och det är svårt att verifiera att djuren ätit GMO-fritt foder under hela sin livstid.⁵¹

5.5 Brasiliens biosäkerhetskommision ger klartecken till genetiskt modifierade sockerrör

I början av juni meddelade Centro de tecnologica canavieira i Brasilien att de genetiskt modifierade sockerrör de utvecklat fått klartecken för odling från den nationella biosäkerhetskommisionen (CTNBio). De modifierade sockerrören har motståndskraft mot växtskadegöraren *Diatraea saccharalis* vars larver borrar sig in i grödan och orsakar skördeförkluster. Den gen som använts för att ge sockerrören resistens är av samma typ som de som ger Bt-majs och Bt-bomull motståndskraft mot angrepp från vissa arter av insekter.⁵²

5.6 Myndighet i USA varnar läkare från att marknadsföra mitokondriebyte

USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) har beordrat läkaren John Zhang att upphöra med att erbjuda embryon där mitokondrierna kommer från en tredje person.

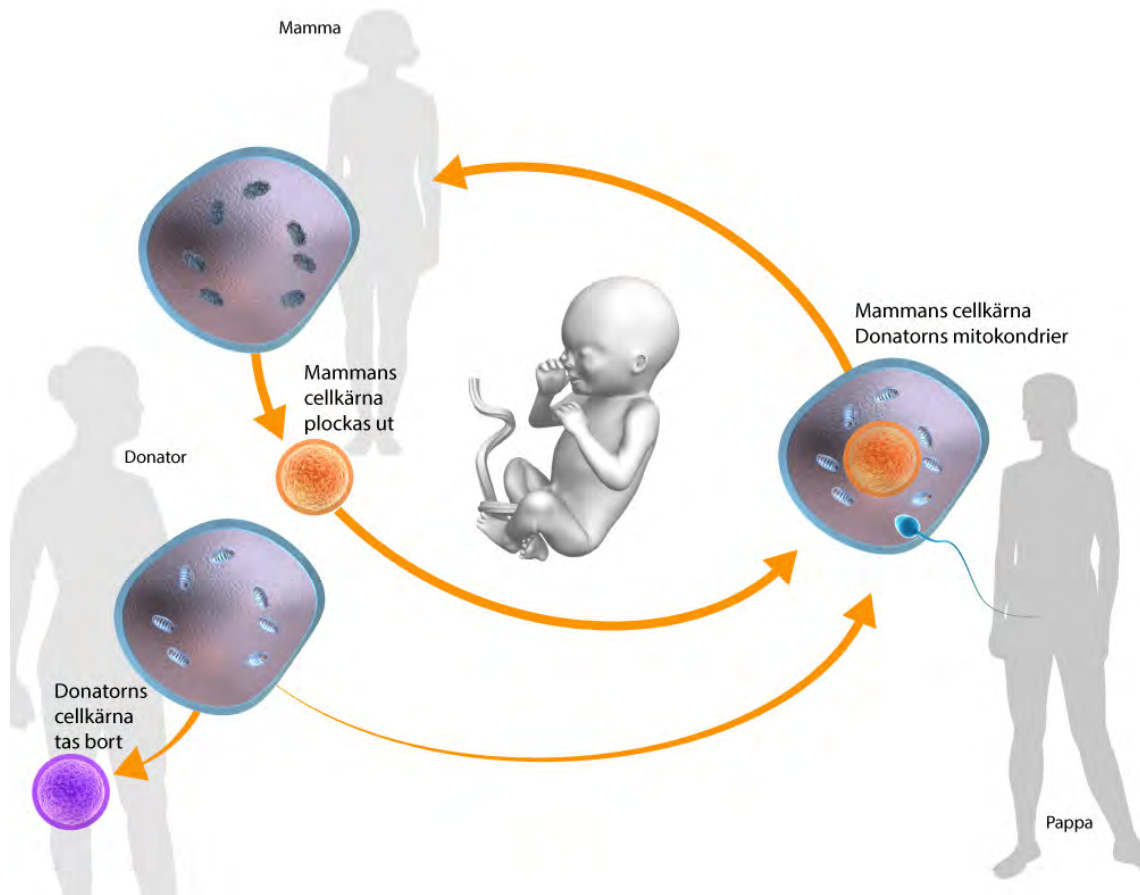
Den största delen av vår arvs massa finns i cellkärnan, men det finns också arvs massa i mitokondrierna, cellens energiproducenter. Vid mitokondriella sjukdomar fungerar inte mitokondrierna som de ska. Det kan bero på mutationer i mitokondriernas DNA.

När mitokondrierna inte fungerar som de ska kan det påverka olika vävnader och organ i kroppen, särskilt de som förbrukar mycket energi. Mitokondrier med muterat DNA och mitokondrier med friskt DNA är slumpvist fördelade i kroppen och andelen mitokondrier med muterat DNA i olika vävnader och organ varierar från individ till individ. Hur allvarlig sjukdomen blir, vilka symptom som uppstår och om och när sjukdomen bryter ut kan därför variera kraftigt inom en och samma familj. Vid ett mitokondriebyte kommer DNA:t i barnets cellkärnor från modern och fadern, medan den allra största delen av mitokondrierna med sitt DNA kommer från en frisk donator.

Myndigheten skriver att mitokondriedonation för att förhindra mitokondriell sjukdom inte är tillåtet i USA och att Zhang inte får använda embryon där mitokondrierna bytts ut i USA och implantera dem i en kvinnas livmoder i något annat land.

Bakgrunden är den att John Zhang och andra forskare i en artikel publicerad i april 2017 beskriver hur embryon med donerade mitokondrier transporterats från New Hope Fertility Center i New York till motsvarande klinik i Mexiko. Där implanterades dessa embryon i en kvinna med den mitokondriella sjukdomen Leighs syndrom.

I Storbritannien är det enligt lag möjligt för en kvinna med en betydande risk att överföra en mitokondriell sjukdom till sina barn att få donerade, friska mitokondrier.⁵³



Mitokondriebyte. Copyright: Gunilla Elam.

5.7 Ugandas parlament godkänner biosäkerhetslagstiftning

Parlamentet i Uganda godkände under hösten en biosäkerhetslagstiftning, men innan lagen träder i kraft och genetiskt modifierade grödor kan börja odlas måste president Museveni godkänna den.

Forskare i Uganda har förädlat en rad grödor med hjälp av genteknik och flera av dem har redan testats i fältförsök. Det gäller till exempel banan med resistens mot en sjukdom som orsakas av bakterien *Xanthomonas campestris* och potatis med motståndskraft mot bladmögel.

Både fältförsöken med potatis och med banan har visat på mycket goda resultat. Efter sex veckor i fältförsök var alla omodifierade potatisplantor döda, medan de genetiskt modifierade var opåverkade av bladmögel. Detsamma gällde de modifierade bananerna, kontrollplantorna visnade ner medan de modifierade växte vidare.

Kokbanan är en viktig stapelgröda på den afrikanska kontinenten. Uganda står för 30 procent av den globala produktionen och har den högsta konsumtionen av kokbanan per capita. I Uganda kallas kokbanan för matoke, vilket betyder mat. I Uganda, Rwanda and Burundi, består över 30 procent av det dagliga kaloriintaget av banan, i vissa regioner upp till 60 procent. Bakterien *Xanthomonas* är en allvarlig skadegörare som kan slå ut en hel odling.⁵⁴

6 Ordlista

A, B, C

Aflatoxin	Ett så kallat mykotoxin som produceras av mögelsvampar av släktet <i>Aspergillus</i> . I Sverige har giftet påträffats i främst importerade produkter som nötter, ris, majsprodukter och torkad frukt. Aflatoxin kan leda till akuta leverskador och orsaka levercancer.
Aminosyror	Kemiska föreningar som är byggstenarna i proteiner. Det finns tjugo olika aminosyror varav åtta är essentiella. Att en aminosyra är essentiell innebär att människokroppen inte kan tillverka den och att den därför måste tillföras via kosten.
Antibiotika	Samlingsbegrepp för de läkemedel som används för att behandla infektioner orsakade av bakterier.
Antigen	Ett kroppsfrämmande ämne som orsakar en reaktion hos immunförsvaret.
Arvsmassa	Den totala mängden DNA i en cell. Ett annat namn är genom.
Basredigering	En ny teknik för att byta ut enstaka baspar i arvsmassan, till exempel basparet A-T mot basparet G-C.
Baspar	DNA-spiralen är en dubbelsträngad molekyl. De två strängarna binds samman via kvävebaser. Kvävebasen adenin (A) binder alltid till kvävebasen tymin (T) och bildar basparet A-T. Kvävebasen guanin (G) binder till kvävebasen cytosin (C) och bildar basparet G-C.
CAR-T-celler	CAR står för chimär antigenreceptor. Inom immunterapi för behandling av cancer modifieras T-celler med en CAR-receptor och kallas då CAR-T-celler.
Cellkärna	Ett utrymme i cellen som omges av ett membran och innehåller det mesta av arvsmassan i cellen. Organismer vars celler har en cellkärna kallas eukaryoter. De utan cellkärna kallas prokaryoter.
CRISPR/Cas9	En genomredigeringsteknik som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan. Förkortningen CRISPR står för Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.
Cry-gener	Kodar för cry-proteiner som är giftiga för vissa insektsarter. Olika cry-gener har använts för att, med hjälp av genmodifiering, ta fram insektsresistenta grödor. Generna är isolerade från jordbakterien <i>Bacillus thuringiensis</i> och grödorna kallas Bt-grödor.

D, E, F

DNA	Förkortning av deoxyribonukleinsyra (ursprungligen från engelskans deoxyribonucleic acid). Det genetiska materialet i alla levande organismer. Kromosomer är uppbyggda av DNA.
Domesticerad	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.
Embryo	Ett tidigt stadium i ett djurs eller en växts utveckling.
Enzymer	Proteiner som utför (katalyserar) kemiska reaktion.
EU-förordning	Bindande rättsakt som ska tillämpas i sin helhet. Gäller direkt och lika i alla medlemsstater.
EU-direktiv	Sätter upp vilka mål som medlemsstaterna ska uppnå, men varje land får själva bestämma hur det ska gå till.
Feromoner	Doftämnen som utsöndras av bland annat insekter. Insektsferomoner används som ett miljövänligt alternativ för att skydda grödor och fruktodlingar mot skadegörare. De kan till exempel användas för att störa parningen eller som lockbete i insektfällor.
Fettsyror	Uppbyggda av en kedja av kolatomer, väte och syre. Olika fettsyror innehåller olika antal 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.
Fotosyntes	Den process i växter som med hjälp av energi från solen omvandlar koldioxid och vatten till kolhydrater, syre.

G, H, I

Gen	En bit av arvsmassan. Ofta är en gen en ritning över hur ett protein ska konstrueras, men det finns också gener som ger upphov till RNA som inte översätts till proteiner.
Genetik	Ärftlighetslära.
Genom	Den totala mängden DNA i en cell. Ett annat ord är arvsmassa.
Genomredigering	Riktade förändringar av arvsmassan. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar och inkluderar CRISPR/Cas9 och TALEN.
Genprodukt	Det som bildas med en gen som mall, till exempel ett protein.

Genterapi En behandlingsform som innebär att en korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad sjukdomsgen.

Hemoglobin Det protein i röda blodkroppar som transporterar syre till olika delar av kroppen.

J, K, L

Klinisk prövning En studie på människor för att undersöka effekterna av ett läkemedel eller en behandling.

Kodar för Att en gen kodar för ett till exempel ett protein innebär att genen är beskrivningen av hur proteinet ska konstrueras.

Lipider Ett samlingsnamn för en grupp ämnen, bestående av till exempel fetter, oljor, vaxer och vissa vitaminer.

Läderhud Det mellersta lagret av huden. Består av bindväv, kollagen och elastin. Den yttersta, synliga delen av huden kallas överhuden. Det nedersta lagret kallas underhuden.

M, N, O

Metagenomik Sekvensbestämning och analys av arvsmassan hos alla organismer i en viss miljö.

Mikroalg Mikroskopiskt små vattenlevande växter. Kallas också växtplankton.

Mikrobiom Alla mikroorganismer eller den sammanlagda arvsmassan av alla mikroorganismer i en viss miljö.

Mikroorganism Organismer som är osynliga för blotta ögat till exempel bakterier, arkéer, encelliga djur som amöbor och ciliater och encelliga alger. Mikroorganismer kallas också mikrober.

Mitokondrier Cellens energifabrik som även innehåller DNA.

Molekyl En molekyl består av minst två atomer. Vattenmolekyler består till exempel av en syreatom och två väteatomer. Stora molekyler kallas makromolekyler. Exempel på makromolekyler är nukleinsyra och proteiner.

mRNA En kopia av en gen som används av cellmaskineriet när en gen ska översättas till ett protein. Står för engelskans *messenger-RNA*. På svenska kallas det budbärar-RNA, men den engelska förkortningen används även på svenska.

Nukelas Enzymer som bryter ned DNA.

Nukleinsyra	Sammanlänkade nukleotider, till exempel DNA-molekylen.
Nukleotider	Byggstenarna i nukleinsyrorna DNA och RNA. Består av en kvävebas (adenin, tymin, cytosin eller guanin), en sockermolekyl (deoxyribos i DNA och ribos i RNA) och en eller flera fosfatgrupper. I RNA är kvävebasen tymin utbytt mot uracil.
Organism	En organism är en levande varelse med en egen ämnesomsättning, till exempel en växt, ett djur eller en bakterie.

P, Q, R

Protein	Molekyler som består av aminosyror och beskrivs av arvsmassan. Proteiner har många olika funktioner i organismer, till exempel transporterar de molekyler, utför kemiska processer och bygger upp membran. Ordet protein användes första gången av den svenske kemisten Jöns Jacob Berzelius i ett brev till en holländsk kollega 1838.
Resistens	När en organism sägs vara resistent mot något är den motståndskraftig eller okänslig mot till exempel sjukdomar eller antibiotika.
RNA	Förkortning av ribonukleinsyra (ursprungligen från engelskans <i>ribonucleic acid</i>). Den molekyl som bland annat fungerar som budbärare mellan gen och protein. Det finns också små RNA-molekyler som reglerar genuttrycket.
RNAi	En mekanism i växter, djur och människor som reglerar genaktiviteten. Via RNAi hämmas specifika gener så att inget eller mycket lite protein bildas. RNAi har bland annat använts för att, med hjälp av genmodifiering, få insektsresistenta grödor.

S, T, U

Sekvensbestämning	Vid sekvensbestämning tar man reda på vilka nukleotider som finns i en DNA- eller RNA-molekyl och i vilken ordning de sitter. Det går också att sekvensbestämma ett protein. Då tar man reda på vilka aminosyror som finns i proteinet.
Somatisk genterapi	Genterapi där kroppsceller (somatiska celler) modifieras.
Stamceller	Ospecialiserade celler som har förmåga att utvecklas till alla olika celltyper som finns i en organism och dela sig ett obegränsat antal gånger.
Stapelgrödor	De vanligaste livsmedlen i en population i en viss region.

TALEN

Genomredigeringsteknik som används för att skapa riktade förändringar i arvsmassan.

T-celler

En typ av vita blodkroppar som spelar en viktig roll i immunförsvaret.

V, X, Y, Z

Virus

De minsta biologiska enheterna som kan infektera levande organismer. Virus förökar sig genom att med värdens hjälp tillverka fler viruspartiklar. Beroende på vilket virus det är består arvsmassan av endera DNA eller RNA.

Xenotransplantation

Transplantation av celler, vävnader eller organ över artgränserna.

7 Referenser

- ¹ An innovative high-performance material: Biofibers made from green lacewing silk. Fraunhofer IAP, Pressrelease January 20, 2017
- ² Lipid production in *Nannochloropsis gaditana* is doubled by decreasing expression of a single transcription regulator. Ajjaw et al, *Nature biotechnology*, published online 19 June 2017; Evaluation of phenotype stability and ecological risk of a genetically engineered alga in open pond production. Szyjka et al, *Algal Research* 24 (2017) 378-386.
- ³ Aigner et al, Plant Rubisco assembly in *E. coli* with five chloroplast chaperones including BSD2. *Science*, 358, 1272-1278 (8 December 2017)
- ⁴ Wireless solar water splitting using silicon-based semiconductors and earth-abundant catalysts. Reece et al, *Science* 2011 Nov 4;334(6056):645-8.
- ⁵ Ambient nitrogen reduction cycle using a hybrid inorganic–biological system. Liu et al, *PNAS*, vol 114, no 25 (June 20, 2011)
- ⁶ Bayer and Ginkgo Bioworks join forces for sustainable agriculture, forming new company with USD 100 million Series A. Bayer News, September 14 2017; Ginkgo Bioworks, <https://www.ginkgobioworks.com/>
- ⁷ Efficient CRISPR/Cas9 Genome Editing of Phytoene desaturase in Cassava. Odipio et al, *Frontiers in Plant Science*, 2017 Oct 18;8:1780. doi: 10.3389/fpls.2017.01780. eCollection 2017; Simultaneously CRISPR/Cas9-mediated editing of cassava eIF4E isoforms nCBP-1 and nCBP-2 elevated resistance to cassava brown streak disease. bioRxiv, online October 27, 2017
- ⁸ CRISPR/Cas9-mediated efficient editing in phytoene desaturase (PDS) demonstrates precise manipulation in banana cv. Rasthali genome. Kaur et al, *Functional and Integrative Genomics*, 2018 Jan;18(1):89-99. doi: 10.1007/s10142-017-0577-5. Epub 2017 Nov 29; Establishment of an Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing System in Banana. Hua et al, *Scientia Agricultura Sinica*, vol 50, issue 7 (2017)
- ⁹ CRISPR/Cas9-mediated efficient editing in phytoene desaturase (PDS) demonstrates precise manipulation in banana cv. Rasthali genome. Kaur et al, *Functional and Integrative Genomics*, 2018 Jan;18(1):89-99. doi: 10.1007/s10142-017-0577-5. Epub 2017 Nov 29; Establishment of an Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing System in Banana. Hua et al, *Scientia Agricultura Sinica*, vol 50, issue 7 (2017)
- ¹⁰ Targeted mutagenesis in the medicinal plant *Salvia miltiorrhiza*. Li et al, *Scientific Reports*, 2017 Mar 3;7:43320. doi: 10.1038/srep43320 (mars 2017)
- ¹¹ Evira drar bort genmodifierade orangefärgade petunior från försäljning, Evira, Aktuellt 2017-04-27; A new petunia colour generated by transformation of a mutant with a maize gene. Meyer et al, *Letters to Nature* 330:678 (1987); Olovliga petunior på marknaden, Jordbruksverket, Nyheter 2017-05-09; U.S. flower sellers rush to destroy illegal GE petunias, *Science* May 16, 2017; Genetically engineered orange petunias on the market. Bashandy & Teeri, *Planta* DOI 10.1007/s00425-017-2722-8 (2017); Frågor och svar om petunior och GMO. Jordbruksverket 2017-09-28
- ¹² Engineered virus in line to battle citrus disease, *Nature* vol 545 (18 May 2017); Federal register/Vol 82, No 67/Monday, April 10 2017/Notices.
- ¹³ Genome editing of the disease susceptibility gene CsLOB1 in citrus confers resistance to citrus canker. Jia et al, *Plant Biotechnology Journal* 15, pp. 817–823 (2017)

- ¹⁴ Aflatoxin-free transgenic maize using host-induced gene silencing. Thakare et al, Science Advances 10 March 2017
- ¹⁵ Transgenic Cavendish bananas with resistance to Fusarium wilt tropical race 4, Dale et al, Nature Communications, 8:1496 (2017)
- ¹⁶ uORF-mediated translation allows engineered plant disease resistance without fitness costs. Xu et al, Nature, vol 545: 491 (25 May 2017); Global translational reprogramming is a fundamental layer of immune regulation in plants. Xu et al, Nature, vol 545:487 (25 May 2017)
- ¹⁷ Food Standards Australia New Zealand, Approval report – Application A1138. Food derived from Provitamin A Rice Line GR2E. 20 December 2017.
- ¹⁸ EPA registers innovative tool to control corn rootworm. Environmental Protection Agency News 15 juni 2017; Control of Coleopteran insect pests through RNA interference. Baum et al, Nature biotechnology 25, 1322-1326 (2007); Characterizing the mechanism of action of double-stranded RNA activity against western corn rootworm. Bolognesi et al, PLoS ONE 7, e47534 (2012); Ecological risk assessment for DvSnf7 RNA: A plant-incorporated protectant with targeted activity against western corn rootworm. Bachman et al, Regulatory Toxicology and Pharmacology 81, 77-88 (2016).
- ¹⁹ Rapid generation of a transgene-free powdery mildew resistant tomato by genome deletion. Nekrasov et al, Scientific reports 7:482 (2017)
- ²⁰ Camelina uses, genetics, genomics, production, and management. Berti et al, Industrial Crops and Products, vol 94, pages 690-710 (30 December 2016)
- ²¹ Tailoring seed oil composition in the real world: optimising omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids accumulation in transgenic Camelina sativa. Usher et al, Scientific reports 7, Article number: 6570 (2017)
- ²² Functional roles of Fatty Acids and their effects on human health. Calder P. C., Journal of Parenteral and enteral Nutrition 39, 18S-32S (2015)
- ²³ Significant enhancement of fatty acid composition in seeds of the allohexaploid. Camelina sativa, using CRISPR/Cas9 gene editing. Jiang et al, Plant Biotechnology Journal (2017) 15, pp 648-657
- ²⁴ USDA-APHIS, Confirmation of regulatory status of a genome-edited Camelina line developed by CRISPR/Cas9 technology
- ²⁵ Jordbruksverket, 2017 års fältförsök.
- ²⁶ Efficient targeted multiallelic mutagenesis in tetraploid potato (*Solanum tuberosum*) by transient CRISPR-cas9 expression in protoplasts. Andersson et al, Plant Cell Report, Volume 36, Issue, pp 117-128 (2017)
- ²⁷ Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. Komor et al, Nature, Volume 533 (May 2016); Base editing on the rise. Nature biotechnology, News and Views, Volume 35, number 5 (May 2017); Precise base editing in rice, wheat and maize with Cas9-cytidine deaminase fusion. Zong et al, Volume 35, Number 5 (May 2017); Targeted base editing in rice and tomato using CRISPR/Cas9 cytidine deaminase fusion. Shimatani et al, Nature biotechnology, volume 35, number 5 (May 2017); Genome-wide target specificities of CRISPR RNA-guided programmable deaminases. Kim et al, Nature biotechnology, volume 35, number 5 (May 2017)
- ²⁸ First genetically engineered salmon sold in Canada, Nature News 4 augusti 2017

- ²⁹ USDA announces final EA, FONSI, and permit for GE diamondback moth. USDA News July 6 2017; GM moths with autocidal gene tested outdoors in New York state. Nature Biotechnology, News 2017;35(10):896-896
- ³⁰ Yang et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). Science (350, 1101–1104 (2015); Reardon, Gene-editing record smashed in pigs. Nature (2015). doi:10.1038/nature.2015.18525; Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. Niu et al, Science 22;357 (6357):1303-1307 (September 2017)
- ³¹ Alteration of sheep coat color pattern by disruption of ASIP gene via CRISPR Cas9. Zhang et al, Scientific Reports 7: 8149, DOI:10.1038/s41598-017-08636-0
- ³² Single Cas9 nickase induced generation of NRAMP1 knockin cattle with reduced off-target effects. Gao et al, Genome Biology 18:13 (2017)
- ³³ CRISPR/Cas9-Mediated Deletion of C1EIS Inhibits Chicken Embryonic Stem Cell Differentiation Into Male Germ Cells (Gallus gallus). Zuo et al, Journal of Cellular Biochemistry 118(8):2380-2386 (August 2017)
- ³⁴ Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells, Nature doi:10.1038/nature24487 (2017)
- ³⁵ FDA approves novel gene therapy to treat patients with rare form of inherited vision loss. FDA News Release December 19, 2017
- ³⁶ Mendell *et al.*, Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy, The New England Journal of Medicine, Vol. 377, p. 1713, 2 November 2017
- ³⁷ Ribeil et al, Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. The New England Journal of Medicine 376:9, March 2, 2017
- ³⁸ Sangamo therapeutics, pressmeddelande 15 november 2017.
- ³⁹ After Glybera's withdrawal, what's next for gene therapy? Nature biotechnology News, Volume 35, Number 6 (June 2017); StrimvelisTM receives European marketing authorisation to treat very rare disease, ADA-SCID. GSK press release 27 May 2016
- ⁴⁰ Twenty-Five Years of Gene Therapy for ADA-SCID: From Bubble Babies to an Approved Drug. Ferrua & Aiuti, Human Gene Therapy, volume 28, number 11 (2017)
- ⁴¹ Modified T cells that attack leukemia become first gene therapy approved in the United States, Science, News August 30, 2017, doi:10.1126/science.aap8293; First approval in sight for Novartis CAR-T therapy after panel vote, Nature biotechnology, volume 35, number 8, August 2017
- ⁴² Immunostimulating gene and cell therapy for cancer.
http://www.igp.uu.se/research/clinical_immunology/angelica_loskog/
- ⁴³ Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN-gene-edited CAR-T cells. Qasim et al, Science Translational Medicine, 9, eaaj2013 (25 January, 2017)
- ⁴⁴ Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Gopalakrishnan et al, Science 10.1126/science.aan4236 (2017); Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Routy et al, Science 10:1126/science.aan3706 (2017)
- ⁴⁵ In vivo target gene activation via CRISPR/Cas9-mediated trans-epigenetic modulation. Liao et al, Cell 171 (December 14, 2017)

⁴⁶ Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. Gaudelli et al, Nature 551, 464–471 (23 November 2017); RNA editing with CRISPR-Cas13, Cox et al, Science 25 Oct 2017

⁴⁷ DARPA -> program information -> safe genes.

⁴⁸ Förslag till avgörande av generaladvokat Michal Bobek, mål C-528/16; Crispr-muterad backtrav, Jordbruksverket 2015-11-13, dnr. 4.6.18-6864/15

⁴⁹ AHTEG on Digital Sequence Information on Genetic Resources (www.cbd.int); Submission by the EU and its member states to CBD Notification 2017-037: Views on potential implications of the use of digital sequence information on genetic resources; Implementation of the Nagoya protocol and pathogen sharing: public health implications, WHO.

⁵⁰ *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)*

⁵¹ Redovisning av regeringsuppdrag om Märkning av GMO-fria livsmedel av animaliskt ursprung. Livsmedelsverket, redovisade regeringsuppdrag.

⁵² Cana geneticamente modificada desenvolvida pelo CTC é aprovada na CTNBio. Centro de tecnologia canavieira.

⁵³ Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease, Zhang et al, Reproductive Biomedicine Online Volume 34, Issue 4, Pages 361–368 (2017); Baby's DNA mix revealed, Nature News in Focus vol 544 (6 April 2017); Embryo work halted, Nature, Seven days, the news in brief vol 548 (10 August 2017); *World First as Mitochondrial Donation Regulations Come into Force. Human Fertilisation & Embryology Authority, Pressrelease 29 October 2015; Reports of "three-parent babies" multiply, Nature News 19 October 2016; UK moves closer to allowing "three-parents babies", Nature News 30 November 2016; HFEA permits cautious use of mitochondrial donation in treatment, following advice from scientific experts. HFEA pressrelease, 15 December 2016*

⁵⁴ Nature Biotechnology, Around the world in av month, Volume 35, Number 11, November 2017; First field observation in Uganda shows extreme resistance to late blight by GM potato. International Potato Center, January 16, 2016; Fields test of biotech potato shows impressive control of late blight disease. International Potato Center, November 2, 2017 och Annual Report 2016; *Field trial of Xanthomonas wilt disease-resistant bananas in East Africa, Tripathi et al, Nature Biotechnology, Correspondence 32:868 (2014); Genetically engineered bananas resistant to Xanthomonas wilt disease and nematodes. Tripathi et al, Food and Energy Securityb doi.org/10.1002/fes3.101 (29 March 2017)*

Gentekniknämnden är en statlig myndighet som inrättades 1994. Varje år lämnar myndigheten in en rapport till regeringen som beskriver genteknikens utveckling under det gångna räkenskapsåret.

Gentekniknämnden har till uppgift att följa och sprida kunskap om utvecklingen på genteknikområdet. Nämnden har även till uppgift att genom rådgivande verksamhet främja en etiskt försvarbar och säker användning av gentekniken så att människors och djurs hälsa och miljön skyddas.

Gentekniknämnden är rådgivande instans till bland annat regeringen, Jordbruksverket och Livsmedelsverket. Genom sin sammansättning av politiker och forskare spelar Gentekniknämnden en viktig roll som brobyggare mellan den politiska sfären och forskarvärlden.

Gentekniknämnden, Karolinska Institutet Science Park, Fogdevreten 2A, 171 65 Solna

Tel. 08-50884630, e-post genteknik@genteknik.se

www.genteknik.se

www.genteknik.nu