

Genteknikens utveckling 2022



Gentekniknämnden

The Swedish Gene Technology Advisory Board

Genteknikens utveckling 2022

Dnr 3.1.1-2023-003

Gentekniknämnden, c/o Vetenskapsrådet, Box 1035 SE-101 38 Stockholm

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	3
Förord	6
Ett axplock.....	7
1 Introduktion till genetik och genteknik	8
1.1 DNA är ärftlighetens molekyl.....	8
1.2 Mutationer leder till nya egenskaper.....	9
1.3 Vad är genteknik?	10
1.4 Skillnaden mellan genomredigering och ”klassisk” genetisk modifiering.....	12
1.5 Hur genteknik används i samhället.....	13
1.6 Användningen av genteknik regleras i lagstiftningen.....	14
2 Växter	16
2.1 Databas över vetenskapliga artiklar om genomredigerade grödor.....	17
2.2 Flera länder godkänner torktåligt HB4-vete	17
2.3 Ghana godkänner insektsresistent ögonböna för odling	17
2.4 Filippinerna godkänner insektsresistent aubergin.....	18
2.5 USA godkänner flera genetiskt modifierade grödor	18
2.6 Mer än 100 ton av det gyllene riset har odlats i Filippinerna	18
2.7 Genetiskt modifierad senap får odlingstillstånd i Indien	19
2.8 Första skörden från bladmögelresistent potatis i Nigeria.....	21
2.9 Brasilien och Argentina ger grönt ljus för en genomredigerad torktolerant soja.....	21
2.10 Kenya godkänner GMO efter ett långt stopp	21
2.11 Attityder ändras av besök i fält med GMO-potatis.....	22
2.12 Publikt hörande om genmodifierad kastanj	22
2.13 Bt-majs ger liten påverkan på omgivande insekter.....	23
2.14 Modifierat ris lockar till sig kvävefixerande bakterier	24
2.15 En ny gen som ger stråförkortning i vete identifierad	24
2.16 Genetiskt förändrat ris kan förökas utan pollinering och ge identisk hybridavkomma	25
2.17 CRISPR-vete med resistens mot mjöldagg och gulrost.....	26
2.18 Gentekniskt optimerad fotosyntes i sojaböna kan ge större skörd.....	28
2.19 CRISPR-utslagen gen ger ökad skörd i både ris och majs.....	29
2.20 Havregenomet publicerades 2022.....	29
2.21 Gen från teosinte förbättrar majsens kväveanvändning.....	29
2.22 CRISPR-vete för mindre akrylamid i rostbrödet	31
2.23 Värmetåliga växter med genteknik	32
2.24 Oljedådra producerar feromoner mot skadeinsekter.....	33
2.25 Lila tomater och D-vitamin-tomater	33
3 Mikroorganismer.....	36
3.1 Öl smakar mer med hjälp av genteknik	36
3.2 Alg som tillverkar proteiner till läkemedel	36
4 Djur.....	38
4.1 CRISPR-modifierade nötdjur når marknaden i USA.....	38
4.2 Förrymda självlysande zebrafiskar	39

4.3	Genteknik i kampen mot malaria.....	40
4.3.1	Myggor modifieras genetiskt för att inte sprida malaria.....	40
4.3.2	Vaccin med genetiskt modifierad parasit.....	40
5	Människa och medicin.....	41
5.1	Två nya genterapier godkända inom EU under 2022	42
5.2	Genterapier som cancerbehandling.....	44
5.2.1	Fortfarande fri från cancer - tio år efter CAR-T-cellterapi	45
5.2.2	Patienter med SLE hjälpta av CAR-T-cellterapi	45
5.2.3	Skräddarsydd cancerbehandling med CRISPR/Cas9	46
5.2.4	Första patienten som får basredigerade CAR-T-celler tillfrisknar ..	46
5.3	Genterapier baserade på terapeutisk gen i virusvektor	47
5.3.1	Genterapi bygger upp immunsystemet hos barn med Art-SCID	47
5.3.2	Ny väg att behandla dövhet med genterapi.....	48
5.3.3	Gel med genterapi skyndar på sår läkningen hos fjärilsbarn	48
5.3.4	Genterapi dämpar epileptiska anfall i möss.....	49
5.3.5	Två patienter med muskelatrofi avlidna efter genterapi	49
5.3.6	Unik uppföljning av genterapi mot immunbristsjukdom.....	50
5.4	Genomredigerande behandlingar	50
5.4.1	Positiv effekt av CRISPR-genterapi mot angioödem	50
5.4.2	Bara ett fåtal blinda blir hjälpta av CRISPR-genterapi.....	51
5.4.3	Mutation som leder till hjärtsvikt korrigeras i möss	51
5.4.4	Nässpray skickar CRISPR till hjärnan.....	52
5.5	Xenotransplantation	53
5.5.1	Man överlevde två månader med grishjärta.....	53
6	Paleogenomik	54
6.1	Nobelpris till svensk pionjär inom paleogenomik	54
6.2	Miljö-DNA öppnar fönster till historiskt ekosystem	55
7	Teknikutveckling	56
7.1	Ett nytt CRISPR-verktyg för att klistra in gener.....	58
7.2	Justering av genuttryck med CRISPR	58
7.3	Hela människans genom kartlagt.....	60
8	Miljöbalkens påverkan på forskning och utveckling	61
8.1	Ett EU-direktiv från 2001 styr hanteringen av genetiskt modifierade organismer	61
8.2	Cartagenaprotokollet - en internationell reglering av genetiskt modifierade organismer	63
8.3	Innesluten hantering av en genetiskt modifierad organism	63
8.4	Klinisk prövning och fältförsök – avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.....	64
8.5	Omfattande riskanalyser inför marknadsgodkännande av genetiskt modifierade grödor	65
8.6	EU:s länder har olika syn på genetiskt modifierade organismer	67
8.7	Kan fler undantag läggas till GMO-lagstiftningen?.....	68
8.8	GMO-lagstiftningen är inte anpassad för genomredigerade organismer ..	69
8.9	Kommissionen förbereder förslag till lagändring	70
8.9.1	Publikt samråd om nya genomiska tekniker	70
8.9.2	Efsa utarbetar förslag på riskbedömningskriterier.....	71
8.9.3	EU-kommissionen ska föreslå lagändringsförslag våren 2023.....	72
8.10	Regelverk kring genomredigerade organismer utanför EU	72

8.10.1 Europa utom EU	73
8.10.2 Nord- och Sydamerika	74
8.10.3 Asien	74
8.10.4 Australien och Nya Zeeland	75
8.10.5 Afrika	76
8.11 GMO-lagstiftningens påverkan på forskning och utveckling i Sverige..	76
8.11.1 Godkända fältförsök med genetiskt modifierade växter de senaste fem åren	77
8.11.2 GMO-lagstiftningen – ett hinder för forskning och förädling av växter?	77
8.11.3 Svensk växtforskning påverkas av GMO-lagstiftningen	78
8.12 Slutsatser	80
Ordlista	82
REFERENSER.....	93

Förord

Gentekniknämnden ska enligt förordning 2007:1075 varje år lämna en rapport till regeringen som ger en översiktlig redovisning av utvecklingen inom genteknikområdet under det senaste kalenderåret, med uppgift om hur forskning och utveckling har påverkats av miljöbalkens regler på området och av de föreskrifter som har meddelats med stöd av dessa regler. Texterna i rapporten bygger bland annat på vetenskapliga artiklar publicerade i internationella tidskrifter, pressmeddelanden och information från EU-kommissionen och den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet.

Alla illustrationer i rapporten har gjorts av Gunilla Elam som har copyright.

Beslut om denna rapport har fattats av ledamöterna Céline Holmberg (vice ordförande), Malin Larsson, Josef Fransson, Stina Larsson, Andrea Andersson Tay, Magnus Oscarsson, Katarina Luhr, Madeleine Hayenhjelm, Christina Dixelius, Gabriella Lindgren, Stefan Jansson, Martin Weih, Lars Ährlund-Richter och tjänstgörande ersättare Marie-Louise Hänel Sandström och Jakob Olofsgård. Katarina Luhr har bilagt ett särskilt yttrande (bilaga 1).

Stockholm, 15 februari 2023

Gentekniknämnden

Ett axplock

- Över hundra ton av det genetiskt modifierade Gyllene Riset har odlats i Filippinerna och kommer delas ut till små barn och gravida kvinnor för att motverka A-vitaminbrist (sid. 18–19).
- Tomater har genomredigerats med CRISPR/Cas9 så att de producerar stora mängder D-vitamin. Tomaterna odlades under sommaren 2022 efter att Storbritannien lättat på sin GMO-lagstiftning kring försöksodling av genomredigerade grödor (sid. 33–34, 73).
- Genetiskt modifierade spirulina-alger har visats kunna tillverka stora mängder terapeutiska proteiner som kan användas till läkemedel (sid. 35–36).
- I USA har genomredigerade nötdjur fått grönt ljus av *Food and Drug Administration* (FDA). En mutation som ger nötdjuren kortare päls och bättre anpassning till ett varmt klimat har inducerats med CRISPR/Cas9 (sid. 38).
- Inom EU har två nya genterapier godkänts för behandling av tre varianter av cancer i lymfsystemet hos vuxna, och för behandling av hemofili A, som är en form av blödarsjuka (sid. 42).
- CAR-T-cellterapi som tidigare bara används som cancerbehandling har gett positiv behandlingseffekt hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE)(sid. 45–46).
- En cancerpatient blev den första i världen att behandlas med basredigerade CAR-T-celler, och har dessutom tillfrisknat. Basredigering är en vidareutveckling av CRISPR-tekniken (sid. 46–47).
- En svårt hjärtsjuk man i Maryland, USA, blev den första person att leva med ett transplanterat hjärta från en genetiskt modifierad gris. Mannen levde under två månader med hjärtat innan han avled (sid. 53).
- Nobelpriset i medicin gick 2022 till Svante Pääbo, för hans upptäckter rörande utdöda människoarters genom och människans evolution (sid. 54).
- EU-kommissionen ser över GMO-lagstiftningen för växter och vissa nya genomiska tekniker. Ett publikt hörande av EU:s medborgare gjorde tydligt att en majoritet inte anser att lagstiftningen är adekvat för att hantera de här nya teknikerna. Kommissionen ska lägga fram ett lagförslag andra kvartalet 2023 (sid. 72).

1 Introduktion till genetik och genteknik

1.1 DNA är ärftlighetens molekyl

Allt liv på jorden är genetiskt uppbyggt på samma sätt. Precis som i ett befruktat människoägg finns i en bakterie eller i ett maskrosfrö all information som behövs för att skapa en helt ny individ. Den genetiska informationen lagras i molekylen deoxyribonukleinsyra, DNA, som finns inuti celler. DNA-molekylen består av två strängar av nukleinsyror som tvinnas runt varandra i en spiral. De mindre enheterna i nukleinsyran heter nukleotider och är i sin tur uppbyggda av socker, fosfat och fyra olika kvävebaser: adenin (A), tymin (T), guanin (G) och cytosin (C). Oftast ”skrivs” den genetiska koden med hjälp av dessa bokstäver. I den dubbelsträngade DNA-spiralen binder alltid A till T och G till C. Det kallas att de bildar baspar (Bild 1).

DNA-spiralen packas hos de flesta organismer i strukturer som kallas kromosomer. En mindre mängd DNA finns också i andra strukturer i cellerna som i mitokondrier och kloroplaster. Antalet kromosomer varierar mellan arter. Vi människor har 46 kromosomer i våra kroppsceller som bildar 23 kromosompar, 23 kromosomer kommer från vår pappa och 23 från vår mamma. Ett av kromosomparen utgörs av könskromosomerna X och Y som bestämmer vårt biologiska kön.

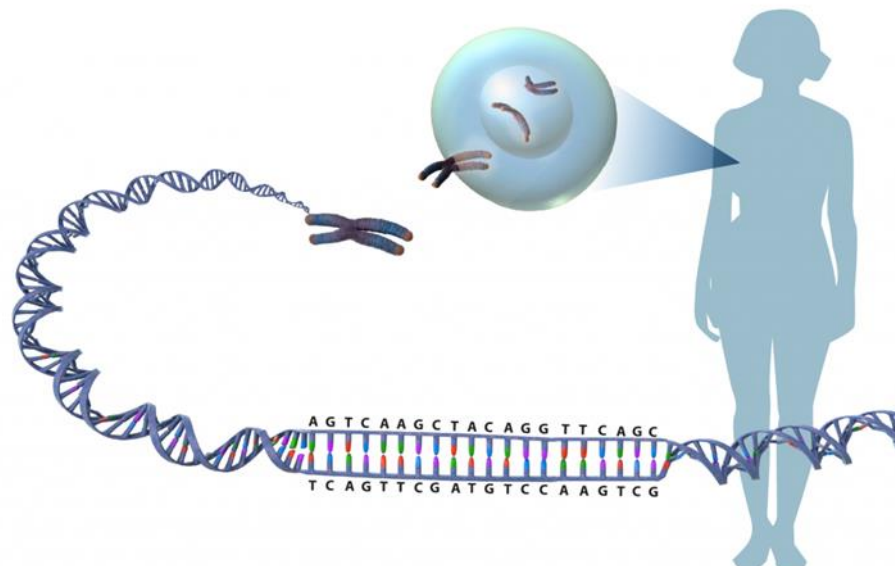


Bild 1. Den genetiska koden består av DNA som ligger packat i cellkärnan i strukturer som kallas kromosomer. Varje cell har en kopia av den genetiska koden, som kallas för individens genom (arvs massa).

Den fullständiga genetiska informationen som finns i en individ kallas för ett genom, eller arvs massa. En kopia av genomet finns i individens alla celler och varje gång en cell delas så kopieras allt DNA så att den nya cellen får en egen kopia. En del av genomet utgörs av kodande gener som innehåller instruktioner om hur proteiner ska tillverkas av cellen. Det betyder att när en gen är aktiv i en cell så tillverkas en kopia i form av ett budbärar-RNA (på engelska *messenger RNA*, *mRNA*). Det kallas att genen transkriberas och uttrycks.

RNA-molekylen tar sig vidare till cellens proteinfabriker (ribosomerna) där aminosyror sätts samman till ett protein enligt den information som hämtades från genen. Grupper om tre baser översätts med en aminosyra. Till exempel så betyder koden CAG i DNA-sekvensen att aminosyran glutamin ska användas som byggsten till proteinet som tillverkas. Proteiner styr i mångt och mycket cellens, och hela organismens, funktioner. Det innebär att de är direkt kopplade till egenskaper och att variation i DNA-sekvensen, och i genuttryck, ger upphov till olika egenskaper.

1.2 Mutationer leder till nya egenskaper

Variation i DNA-sekvensen uppstår spontant i form av mutationer som är själva drivkraften bakom den evolutionära utvecklingen. Små så kallade punktmutationer kan till exempel uppstå på grund av att cellen gör misstag när den ska kopiera allt DNA inför en celledelning. Det innebär att en eller ett fåtal baser ändras. Om baser läggs till kallas det *insertion*, om baser försvinner kallas det *deletion*. Ändras bara en bas utgör det en enbaspolymorfi, eller SNP (från engelskans *Single Nucleotide Polymorphism*). De flesta mutationer är neutrala vilket innebär att de inte har någon inverkan på individen. Men när en mutation uppstår i en kodande gen på ett sätt så att den ändrar aminosyrasekvensen, och därmed proteinets uppbyggnad - så kan den påverka en egenskap. Större förändringar i genom som innefattar hela eller delar av kromosomer kan också uppstå spontant på grund av till exempel kopieringsfel (Bild 2).

Mutationer kan också induceras för att tvinga fram nya egenskaper. Det kallas för mutagenes och används till exempel inom växtförädling där man med strålning och mutagena ämnen kan inducera tusentals mutationer slumpmässigt utspridda över växtens genom. När växten odlas upp kan växtförädlaren välja ut de plantor som verkar ha fått nya intressanta egenskaper. Med nyare genomredigeringstekniker som till exempel CRISPR/Cas9 kan en enskild punktmutation induceras på en förutbestämd plats i genomet med hög precision.

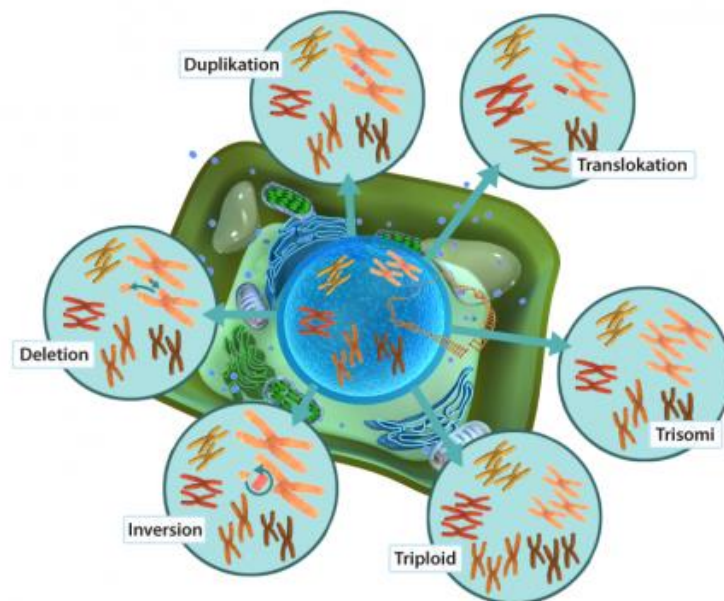


Bild 2. Exempel på större mutationer och andra genetiska förändringar som innefattar hela, eller delar av, kromosomer.

1.3 Vad är genteknik?

I de flesta definitioner syftar genteknik på de tekniker som används för att förändra genomet hos levande organismer. Ibland inkluderas även de nya sekvenseringstekniker som används för att kartlägga genomsekvenser.

Klassisk genetisk modifiering

I början av 1970-talet började forskare förstå hur de kunde klippa och klistra i DNA med hjälp av restriktionsenzymer och enzymet DNA-ligas.

Restriktionsenzymer är en del av bakteriers anti-virala försvar som kan utvinnas och användas för att klippa av DNA-strängarna, till exempel i en bakterieplasmid (cirkelformad DNA-struktur hos bakterier). Med DNA-ligas kan en ny gen klistras in i plasmiden och det protein som genen kodar för kan då börja tillverkas när plasmiden förs in i en cell. Det kallas för rekombinant DNA-teknik.

På 1980-talet upptäckte växtforskare att jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens* hade genetisk modifiering som livsstil (Bild 3). Bakterien skjuter in sina gener slumpmässigt i växters genom så att de börjar tillverka nya proteiner som ger mer näring till bakterien. Genom att byta ut de gener som bakterierna förde in i växten till gener som kodar för en önskad egenskap så fick forskarna ett nytt verktyg för växtförädling. Det finns även andra metoder för att föra in nya gener i växter och på så vis använda genteknik i förädling växter men jordbakterien används fortfarande i stor utsträckning.



Bild 3. Jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens* är en naturlig genmodifierare. *Agrobacterium* skjuter in sina gener i växters genom och orsakar i naturen krongallsjuka. I laboratoriet kan man avväpna bakterien och använda den naturliga genetiska modifieringsprocess som *Agrobacterium* utför, för att introducera nya gener.

Inom medicinsk forskning används avväpnade virus som transportörer på liknande sätt som jordbakterien används inom växtforskning. Virus har också som levnadsstrategi att ta sig in i celler och integrera sina gener i värdcellens genom och på så sätt kapa värdcellens proteintillverkning. Detta utnyttjas till exempel för att få in en genterapi i celler. De virus som används kallas för virusvektorer och har modifierats genetiskt så att de inte kan sprida sig och orsaka sjukdom.

Med genomredigering ändras befintligt DNA

Under 1990-talet började tekniker för genomredigering att utvecklas. De kallas populärt för gensaxar och kan användas för att framkalla enstaka och specifika mutationer. Teknikerna baseras på enzymer som likt restriktionsenzymer klipper av DNA-spiralen, så kallade nukleaser. När DNA-brottet lagas av cellens egna reparationssystem så uppstår en ny mutation, en insertion eller deletion (indel) som då ofta gör att sekvensen inte längre kan koda för ett specifikt protein. De första teknikerna använde enzymer som zinkfingernukleaser (ZNF) och meganukleaser, lite senare kom TALEN-tekniken (TALEN är en förkortning för engelskans *transcription activator-like effector nuclease*). ZNF och TALEN bygger på att man designar proteiner som känner igen specifika DNA-sekvenser där den sedan klipps upp. Det kan ge stor precision, men det är också mycket laborativt krävande att designa ett protein för DNA-igenkänning.

Genomredigering blev väldigt mycket enklare i början av 2010-talet när tekniken CRISPR/Cas9 fick sitt stora genomslag. I dagsläget är CRISPR/Cas9 utan tvekan den genomredigeringsteknik som används mest. Det beror dels på att den är relativt billig och enkel att använda, men framför allt att den är väldigt

flexibel. På engelska står CRISPR för *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat* och är ett system med ursprung i bakteriers försvar mot virus. Bedriften att överföra och bygga om systemet till en teknik för genomredigering belönades med ett Nobelpris 2020.

CRISPR/Cas9 består av enzymet Cas9 som bär ett guide-RNA. Det är Cas9 som är själva saxen, eller nukleaset, och det vägleds till en specifik plats i genomet av guide-RNA:t. Det som gör tekniken flexibel är att ett guide-RNA enkelt kan konstrueras för att binda till vilken DNA-sekvens som helst, och därmed leda Cas9 dit. De senaste åren har CRISPR/Cas9 utvecklats till fler tekniker, till exempel basredigering som redigerar DNA-sekvensen utan att klippa upp den. Andra Cas-enzym har också börjat användas vilka till exempel kan ha större specificitet eller klippa i RNA istället för DNA.

I kombination med öppna databaser som innehåller tusentals olika arters hela DNA-sekvenser så går det att på förhand designa ett guide-RNA för varje specifikt ändamål och bestämma exakt var, i vilken gen, som en mutation ska uppstå. Det kallas en riktad mutation. En enda mutation kan vara det som krävs för att ändra en egenskap.

1.4 Skillnaden mellan genomredigering och ”klassisk” genetisk modifiering

Vid ”klassisk” genetisk modifiering förs nytt DNA in i en organisms genom. Man skiljer då på cisgenes och transgenes, där *cis* innebär att DNA flyttas mellan samma (eller en korsningsbar) art, och *trans* indikerar att DNA kommer från en annan art. Vid genomredigering kan befintligt DNA ändras, utan att nytt DNA tillförs. Det går att använda genomredigering så att nytt DNA förs in och då liknar resultatet en klassisk genetisk modifiering.

CRISPR/Cas9 är en typ av *site directed nuclease* (SDN) som kan användas för att nå tre olika resultat som kallas för SDN1, SDN2 och SDN3 (Bild 4). I alla tre fallen så klipper CRISPR/Cas9 av DNA-strängen och cellens reparationssystem lagar skadan, fast på olika sätt. Vid SDN1 uppstår oftast en mutation i form av en *indel* som innebär att en eller ett fåtal baser tillförs eller försvinner. Vid SDN2 uppstår en mutation i form av ett eller flera basparsbyten som styrs av ett DNA-templat (en mall) som förs in i cellen tillsammans med CRISPR/Cas9. SDN1 och SDN2 liknar spontana mutationer, eller mutationer som uppstår vid mutagenes till följd av kemikalie- eller strålbehandling. Vid SDN3 förs främmande DNA in som introduceras i lagningen. SDN3 liknar därför resultatet av en klassisk genetisk modifiering där nytt DNA tillförs.

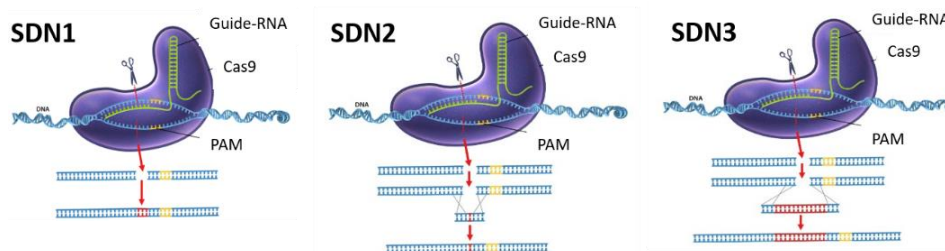


Bild 4. CRISPR/Cas9 består av enzymet Cas9 (lila), som bär ett guideRNA (grön). När Cas9 finner en så kallad PAM-sekvens (*protospacer adjacent motif*, gul), öppnar det upp DNA-strängen (blå). Om guideRNA:t då kan baspara klipper Cas9-enzymet av DNA-strängarna. Därefter lagar cellen dubbelsträngsbrottet, och då kan en mutation uppstå. SDN1-mutationer uppkommer när cellens reparationssystem lagar brottet utan att något templat (mall) används, SDN2 uppkommer om ett templat används, och SDN3 om en längre DNA-sekvens som sätts in där DNA klippts upp.

1.5 Hur genteknik används i samhället

Genteknik är idag helt central inom både medicinsk och molekylärbiologisk forskning. Det möjliggör för forskare att studera gener, dess funktion och vilka processer de är inblandade i genom att stänga av, förändra eller föra in en gen i ett nytt sammanhang. På så vis studeras den molekylärgenetiska grunden till olika sjukdomar men också grundläggande funktioner som hur fotosyntes fungerar, hur organen hos ett embryo utvecklas, hur klimatförändringar påverkar växters överlevnad eller hur sjukdomsalstrande mikroorganismer fungerar.

Ett av de största användningsområdena för genetisk modifiering är inom bioteknikindustrin där mikroorganismer, främst bakterier och jästsvampar, programmeras om för att tillverka proteiner som vi behöver. 1973 godkändes den första produkten, humant insulin, som tillverkats av genetiskt modifierade bakterier. Idag används genetiskt modifierade mikroorganismer för att tillverka allt från vaniljextrakt till att stentvätta jeans.

Växtförädling och djuravel

Inom både växtförädling och djuravel är målet att få fram en växt eller ett djur med för människan fördelaktiga egenskaper. Det har i tusentals år gjorts genom urval, att till exempel välja ut och plantera frön från en växtindivid som givit särskilt stora frön under en tidigare säsong. Med genteknikens intåg kom nya verktyg för att skynda på de här processerna. 1980 modifierades det första djuret (en mus) genetiskt, och några år senare, 1983, kom de första vetenskapliga publikationerna som visade att det även är möjligt att modifiera växter. Det dröjde till 1994 innan den första genetiskt modifierade växtprodukten kom ut på marknaden, en tomat med fördröjd mognad som godkändes i USA. År 2019 odlades genetiskt modifierade växter i tjugonio länder på över 190 miljoner hektar, främst i Nord- och Sydamerika.¹

Av de tre genetiskt modifierade djur som idag är marknadsgodkända som livsmedel är samtliga fiskar, en lax som är godkänd i USA och Kanada, och två andra matfiskar i Japan.

När det gäller djur har genetisk modifiering istället främst använts för att ta fram försöksdjur. Det finns till exempel modeller av möss som modifierats genetiskt för att få en sjukdom som liknade den som drabbar människor, för att på så sätt kunna studera mekanismerna bakom sjukdomen. Genteknik används även inom medicinsk forskning för att ta fram genterapier. Det hittills vanligaste behandlingsstrategin vid en genterapi är att föra in en ny gen i en patients celler som kan kompensera för en gen som är muterad och därför orsakar sjukdom. Om en virusvektor används för att transportera in den nya genen i celler så är den genetisk modifierad, och de celler som mottar den nya genen blir också genetiskt modifierade. De senaste åren har genomredigerande behandlingar också tagits fram där tekniker som CRISPR/Cas9 används för att stänga av gener, eller korrigera mutationer, som orsakar sjukdom.

1.6 Användningen av genteknik regleras i lagstiftningen

Inom EU finns ett gemensamt regelverk för genetiskt modifierade organismer som syftar till att skydda miljön och människors hälsa, vilket beskrivs i mer detalj i kapitel 8 "Miljöbalkens påverkan på forskning och utveckling". EU:s regelverk utvecklades under 1990-talet, när användningen av genteknik började ta fart. Det är implementerat i svensk rätt i miljöbalken och i specifika förordningar. Här specificeras hur en genetiskt modifierad organism som ska hanteras inneslutet, släppas ut i miljön eller nå marknaden ska riskbedömas och hanteras, samt hur tillståndsgivningen för detta ska gå till. Riskbedömningen ska göras i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet. De risker man vill undvika är till exempel att den genetiskt modifierade organismen får ekologisk påverkan genom oönskad spridning, eller påverkan på populationer av insekter eller andra djur. Man vill också kontrollera så den genetiska modifieringen inte ger upphov till toxiska eller allergena substanser, som kan påverka människors och djurs hälsa om den genetiskt modifierade organismen används som föda eller foder. Miljöbalken ska också säkerställa att särskild etisk hänsyn tas vid handhavandet av genetiskt modifierade organismer.

Lagstiftning för hantering av genetiskt modifierade organismer finns i de flesta länder också utanför EU. Sedan genomredigering och särskilt CRISPR/Cas9 började användas har många länder börjat se över sin lagstiftning, för att anpassa den till de här nya teknikernas egenskaper. Kärnfrågan är om en riktad mutation (SDN1 eller SDN2) orsakad av en genomredigeringsteknik ska regleras på samma sätt som om man satt in en gen från en främmande organism. I många länder bedömer man att riktade mutationer har en lägre risknivå än om man introducerar främmande DNA, och därför lättar man på regelverket, eller tillåter undantag, för vissa typer av genomredigerade organismer. Under våren 2023 förväntas också EU-kommissionen komma med ett lagförslag på hur EU ska hantera den här typen av nya genomiska tekniker.



Bild 5. Soja, raps, bomull och majs - fyra genetiskt modifierade grödor som importeras till EU. I EU finns 2022 enbart tillstånd för odling av en gröda, en genetiskt modifierad insektsresistent majs.

2 Växter

Jordbruk och växtodling är centralt för vår matförsörjning. Under 2022 blev vi åtta miljarder människor på jorden, och enligt FN:s prognos kan vi bli närmare 10 miljarder år 2050. Samtidigt märks effekterna av den pågående klimatförändringen mer och mer. Extremt väder ger längre perioder med torka eller kraftiga översvämningar, vilket påverkar möjligheten att bruka jorden. Krig och konflikter i världen hindrar handel med grödor och tillgång på insatsvaror som konstgödsel och bränsle. Det moderna jordbruket, som ska föda oss, bidrar samtidigt kraftigt till att förvärra problemen genom växthusgasutsläpp, jordutarmning och förlust av biodiversitet. Vi är i nuläget långt från att uppfylla FN:s globala hållbarhetsmål i Agenda 2030.

Genteknik i hållbara livsmedelssystem

För att försörja en ökande befolkning behöver stora förändringar ske inom livsmedelsproduktionen. En god avkastning måste bibehållas trots ändrade klimatförhållanden samtidigt som jordbrukets fotavtryck kraftigt måste minska.² Modern växtforskning, bioteknik och förädling kan här spela en central roll, menar EU-kommissionen i sin studie om nya genomiska tekniker, FN:s livsmedels och jordbruksorganisation (FAO) och flera rapporter som nyligen publicerats som resultat av FN:s toppmöte för hållbara livsmedelssystem som hölls 2021.³⁻⁶ Särskilt betonar rapporterna de möjligheter som kommer med nya genomiska tekniker som genomredigering med CRISPR/Cas9. Förädlingsmål kan vara högre avkastning, bättre nyttjande av vatten och kväve, tålighet mot torka, salt och hetta. Det kan också vara motståndskraft mot sjukdomar och skadegörare. Näringsrikare och mindre allergen mat är andra mål.

Modern växtförädling

All förädling utgår från genetisk variation. Under tusentals år förädlade människor växter genom urval. Under de senaste århundradena utvecklades metoder för en mer avsiktlig korsningsförädling där individer med olika gynnsamma egenskaper korsades. I och med genetikens och statistikens framväxt under 1900-talet tog så förädling steget till att bli en vetenskaplig gren. Under 30-talets "atomålder" förstod forskare att strålning och kemisk behandling av frön eller växtvävnader ger upphov till nya egenskaper. Man började använda slumpmässig mutagenes i växtförädlingsprocessen. Med molekylärbiologins utveckling kunde gener flyttas från en organism till en annan, och det är nu möjligt att specifikt ändra på någon eller några baser i en organisms DNA-sekvens.

Nedan presenteras ett urval av vetenskapliga studier, upptäckter och händelser från 2022, med fokus på genteknikens användning inom växtforskning, förädling och applikationer.

2.1 Databas över vetenskapliga artiklar om genomredigerade grödor

Databasen EU-SAGE (www.eusage.eu) bildades av växtforskare inom EU i nätverket *European Sustainable Agriculture Through Genome Editing* (EU-SAGE) för att informera om, och samla vetenskapliga artiklar som använder genomredigering för att förädla grödor. I januari 2023 samlade databasen 657 studier. Flest fokuserade på egenskaper som ökar avkastning och tillväxt (145), förbättrar mat- eller foderkvalitet (144), påverkar tolerans mot biotisk stress, som sjukdomsframkallande patogener eller skadegörare (119) eller relaterar till industriella applikationer (95). Övriga artiklar fokuserar på tolerans mot abiotisk stress som torka, salt och hetta (51), herbicidtolerans (50), produkters färg eller smak (40) eller lagringsegenskaper (13).

I de allra flesta artiklarna användes CRISPR/Cas9 som genomredigeringsverktyg (587), och de flesta modifieringar var av typen SDN1 (594), se förklaring i Bild 4. Den gröda som överlägset flest publikationer fokuserar på är ris (216). Därefter kommer tomat (94), majs (47), vete (36), sojaböna (36), raps (29) och potatis (25). Databasen ger också information om var forskningen bedrivits. Det är uppenbart att Kina är mycket aktiv inom området med mer än hälften av alla artiklar (358). Därefter kommer USA (145), Japan (35), Frankrike (29), Sydkorea (28), Storbritannien (27), Tyskland (24) och Österrike (15). De fyra svenska studier som är med i databasen fokuserar samtliga på potatis och ändrad stärkelsekvalitet, minskad brunfärgning under lagring eller resistens mot potatisbladmögel.

2.2 Flera länder godkänner torktåligt HB4-vete

Under 2020 godkände Argentina ett genetiskt modifierat torktåligt vete för odling, och i december 2022 godkände myndigheterna också kommersialisering av samma vete. Vetet kallas HB4, eftersom det uttrycker genen *HB4* från solros, vilket gör det torktåligt. Under 2021 godkände Brasilien HB4-vetet för import för mat och foder och under 2022 har också Colombia, Australien, Nya Zeeland, USA och Nigeria gjort det.^{7,8}

2.3 Ghana godkänner insektsresistent ögonböna för odling

Under 2022 godkände Ghana som andra land i världen en genetiskt modifierad insektsresistent ögonböna (*Vigna unguiculata*) för odling, kallad Bt-cowpea. Bönan har utvecklats av *African Agricultural Technology Foundation* och godkändes först i Nigeria år 2019. Ögonböna är en viktig gröda i stora delar av Afrika. Den har ett högt proteininnehåll och innehåller också viktiga mineraler som zink och järn. Ögonbönan har modifierats så att den kan motstå angrepp från larver av fjärilsarten *Maruca vitrata*. I Västafrika är det en av de huvudsakliga skadegörarna på ögonböna. Om larverna inte bekämpas kan det leda till en skördeförlust på upp till åttio procent.⁹

2.4 Filippinerna godkänner insektsresistent aubergin

I oktober 2022 godkände jordbruksdepartementet i Filippinerna som andra land i världen insektsresistent aubergine, så kallad Bt-brinjal, för odling. Den var tidigare godkänd för användning som livsmedel och foder. Bt-brinjal har genetiskt modifierats för att motstå angrepp från vissa arter av skadegörande insekter. I Bangladesh godkändes Bt-brinjal 2013 och grödan har sedan dess framgångsrikt odlats i landet, och lett till en avsevärd minskning i användningen av pesticider.^{10,11}

2.5 USA godkänner flera genetiskt modifierade grödor

Under 2022 godkände USA flera olika genetiskt modifierade grödor för mat och foder. Bland dem var en majs som är tolerant mot flera olika herbicider, ett torktåligt vete (HB4), och två olika typer av raps, båda med ändrade oljekvaliteter. Den ena är en omega-3 olja kallad *DHA-Canola* framtagen av Nuseed, tidigare godkänd i Australien, Nya Zeeland och Kanada, och den andra *EPA+DHA Canola* från Kanada. Syftet är i båda fallen en mer hälsosam olja som ingrediens i livsmedelsproduktion. Både *DHA-Canola* och *EPA+DHA Canola* är också herbicidtoleranta. Dessutom godkändes en nematodresistent och herbicidtolerant sojaböna för odling.^{7,12–14}

2.6 Mer än 100 ton av det gyllene riset har odlats i Filippinerna

Det gyllene riset har för första gången sedan det utvecklades på nittioalet odlats i lite större skala under 2022.¹⁵ Det gyllene riset kallas så eftersom riskornen har en gulaktig färg (Bild 6). Den gula färgen kommer av att riset modifierats genetiskt för att producera betakaroten, vilket är ett gult pigment som omvandlas till A-vitamin i kroppen.¹⁶ A-vitaminbrist är ett stort hälsoproblem i Filippinerna och många andra länder där en fattig befolkning lever på en ensidig kost, mestadels bestående av ris. Brist på A-vitamin leder till att hundratusentals barn varje år blir blinda, får kognitiva problem, blir underutvecklade och får ett svagt immunsystem. A-vitaminbrist leder till många barns död, men påverkar också gravida och ammande kvinnor.¹⁷

A-vitaminberikat ris till kvinnor och barn

År 2021 godkände Filippinerna det gyllene riset för kommersiell odling, och under 2022 har mer än hundra ton skördats. Riset har odlats under överseende av det nationella risforskningsinstitutet, och ska distribueras till hushåll med gravida kvinnor, mödrar som ammar och små barn som löper risk att drabbas av A-vitaminbrist.^{18,19} Man planerar nu att öka odlingsarealen till flera provinser och bedriva studier på hur effektivt riset är på att mota A-vitaminbrist. Det har diskuterats mycket om det gyllene riset är en framkomlig väg att bekämpa A-vitaminbrist.²⁰ Det ska nu utvärderas. Faller det väl ut är planen att börja sälja riset lokalt. Studier pekar mot att konsumenter är positiva till det gyllene riset, men det är förstås också viktigt att riset har goda odlingsegenskaper så att lokala bönder vill odla det.²¹



Bild 6. Det gyllene riset är genetiskt modifierat för att motverka A-vitaminbrist. Den gula färgen kommer av en hög koncentration betakaroten, samma ämne som ger morötter deras färg.

Tillstånd för gyllene ris-odling också i andra sydasiatiska länder?

Det gyllene riset var den första gröda som modifierats för att möta problemet med undernäring i fattiga delar av världen. Trots de goda intentionerna har vissa miljöorganisationer kraftigt protesterat mot riset liksom mot andra genetiskt modifierade grödor. Det har lett till att det tagit över tjugo år från utveckling till att det nu odlas i en lite större skala. Nu väntar det gyllene riset på att introduceras också i Bangladesh, Indonesien, Vietnam, Indien och Kina. Lokala gyllene risvarianter utvecklas i förädlingsprogram. I Bangladesh är det redo för sådd, men om och i så fall när tillstånd för odling kommer till stånd är i nuläget oklart.

Forskare arbetar också på att bredda det gyllene risets näringsprofil, genom att även modifiera det så det får ökat innehåll av järn och zink. Också brist på järn och zink är vanligt och leder till svåra hälsoproblem, som blodbrist och ökad dödlighet.²² För att kunna korsa ett multiberikat ris med lokala varianter har flera olika gener för olika egenskaper fogats samman och introducerats tillsammans. Vid korsning följs de då alltid åt, vilket gör korsningsarbetet mycket mer effektivt. Projektet med ett multiberikat ris är ännu i forskningsfasen.²³

2.7 Genetiskt modifierad senap får odlingstillstånd i Indien

I oktober 2022 godkände indiska myndigheter en genetiskt modifierad sareptasenap, DMH-11. Sareptasenap används för matoljaproduktion och syftet med DMH-11 är att öka avkastningen för att ge en större inhemsk produktion av matolja. Det här är viktigt eftersom Indien till stor del är beroende av import av matolja, framför allt från Ryssland. Tillgången har sjunkit medan priserna har skjutit i höjden som en följd av Rysslands invasionskrig i Ukraina.

Godkännandet av DMH-11 är för fröproduktion och för att analysera eventuella effekter på pollinerande insekter inför ett eventuellt kommersiellt godkännande. Om den godkänns för kommersiell odling vore det den första genetiskt modifierade grödan för matproduktion i Indien.^{24–26}

I Indien odlas i nuläget enbart genetiskt modifierad bomull. Senapen har utvecklats av forskare vid Delhis universitet, med syfte att öka avkastningen genom att åstadkomma hybrid-senap. Hybrider är avkomman av två olika inavlade linjer och har ofta kraftigt förbättrade egenskaper, som bättre tillväxt, mindre stresskänslighet, och bättre avkastning. Effekten försvinner dock i nästa generation och därför måste man korsa för att få nya så kallade F1-hybridfrön inför varje sådd, vilket är mycket arbetskrävande och därför dyrt.

Två bakteriegeneter för att ge hybrid-senap

Att åstadkomma hybrider i senap genom korsning av två linjer är besvärligt eftersom den i huvudsak är självpollinerande. Korsning skulle därför innebära mycket manuellt arbete. Här kan man i stället ta hjälp av genteknik. I det här fallet har forskare introducerat två gener från en jordbakterie. Den ena genen (*barnase*) påverkar pollenproduktionen och gör senapen hansteril. Den *barnase*-bärande linjen korsas sedan med en fertil linje, som bär den andra genen (*barstar*). I hybriden som då bildas blockerar *barstar* effekten av *barnase*, och den får då både förbättrade egenskaper som hybrid och kan producera frön. För att åstadkomma DHM-11 har forskare korsat en populär indisk senapslinje kallad Varuna som *barnase*-linje med en östeuropeisk *barstar*-linje kallad Early Heera-2. DHM-11 har visat sig ha tjugoåtta procent högre avkastning än Varuna i fältförsök.

Hybridsenapen möter motstånd men fler modifierade grödor är på gång

DHM-11-linjen samt föräldralinjerna har nu fått godkännande för att odlas i fält. Det här godkännandet har tagit lång tid; forskarna lämnade in ansökan 2016. Det beror på ett motstånd mot genetiskt modifierade grödor från flera miljögrupper.²⁷ Man menar att närvaron av en tredje gen (*bar*), som gör senapen tolerant mot ogräsmedlet glyfosat kommer att leda till en ökad användning av herbicider. *Bar*-genen är dock där enbart för att användas under utvecklingsfasen av senapen, menar forskarna, och biosäkerhetsmyndigheten har inte godkänt användning av herbicider ihop med DHM-11 i fält. Miljögrupperna oroas också över att DHM-11 ska hota honungsbi-populationen. Senapsblommor är en källa till nektar för bin och andra pollinatörer. Forskarna, å andra sidan, menar att det finns vetenskapliga underlag för att vare sig *bar*, *barnase* eller *barstar*-generna ger någon negativ effekt på pollinatörer. Biosäkerhetsmyndigheten uppmanar nu forskarna att utvärdera detta i fält.

Indiens befolkning ökar snabbt och väntas inom kort gå om Kina, samtidigt som odlingsbar mark minskar. Indiens myndigheter är därför positiva också till andra genetiskt modifierade grödor.²⁸ Vid olika institut och universitet är tretton andra genetiskt modifierade grödor på gång, till exempel ris, vete och sockerrör med ökad avkastning och kvalitet. Andra exempel är kikärter och banan, med ökad tolerans mot till exempel sjukdomar, skadeinsekter och torka.

2.8 Första skörden från bladmögelresistent potatis i Nigeria

Potatisbladmögel är ett stort hot mot potatisodling i Nigeria, liksom på många andra platser runt om i världen. Normalt använder bönderna i Nigeria stora mängder fungicider på sina grödor. Utveckling av en bladmögelresistent potatis har koordinerats av *Michigan State University* med partners som *National Root Crop Research Institute i Nigeria*, *the African Agricultural Technology Foundation* och *International Potato Center*. Skörden från ett första fältförsök i Nigeria visade en ökad avkastning på trehundra procent, jämfört med konventionella sorter som kraftigt påverkats av potatisbladmögel. Forskarna i programmet hoppas att den resistent potatisen kan börja odlas av bönder i Nigeria om två år.²⁹

2.9 Brasilien och Argentina ger grönt ljus för en genomredigerad torktolerant soja

Ett argentinskt företag fick under 2022 ett godkännande för att undanta en torktolerant soja som utvecklats med genomredigeringsteknik från brasiliansk och argentinsk GMO-lagstiftning. Det som ändrats är en gen som känner av vattenbrist, och då påverkar tillväxten negativt. När den genen slagits ut fortsätter växten att växa normalt, även under vattenbrist. Hur skörden påverkas kommer undersökas i fältförsök i USA under 2023. Planen är sedan att kommersialisera grödan i USA och Argentina under 2025 och 2026, och vidareanpassa den för tropiskt klimat och introducera den i Brasilien under 2027 och 2028.³⁰

2.10 Kenya godkänner GMO efter ett långt stopp

Den nyvalde kenyanska presidenten William Ruto lyfte under hösten 2022 det stopp för genetiskt modifierade grödor som rått i Kenya sedan 2012. Ett undantag har varit odling av Bt-bomull, som är resistent mot *African bollworm*, som godkändes i december 2019 efter flera års försöksodling. Anledningen till stoppet för odling av GMO-grödor var en publikation av den franske forskaren Eric Seralini som hävdade att genmodifierad majs orsakar cancertumörer hos råtta. Den studien har dragits tillbaka eftersom data visat sig vara felaktiga.

Den främsta anledningen att nu lyfta stoppet är den allvarliga torka som drabbat Kenya. Torkan är den värsta på 40 år och påverkar över tre miljoner kenyaner. Dessutom har majsproduktionen drabbats hårt av insektsangrepp av majsfly (*Fall army worm*). Bt-majs skulle kunna vara en lösning på det problemet. Regeringen fattade beslutet att åter tillåta genetiskt modifierade grödor efter att ha konsulterat rapporter från bland andra Världshälsoorganisationen (WHO), FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO) och europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa).^{31,32}

2.11 Attityder ändras av besök i fält med GMO-potatis

Fältförsök med genetiskt modifierad potatis som bär tre resistensgener mot potatisbladmögel har ägt rum i Skåne, Sverige, under sommaren 2022. Potatisen uppvisade full motståndskraft. Forskarna tog också med personer ur allmänheten till odlingarna för att förevisa försöket som pågick. Attitydundersökningar gjorda före och efter besöket i fält visade en förskjutning av besökarnas attityd, där ett flertal såg genetiskt modifierade grödor som mindre riskfyllda och växtförädling som viktigare, när de själva sett odlingarna, och fått diskutera med forskare.³³

2.12 Publikt hörande om genmodifierad kastanj

Den amerikanska kastanjen har sitt ursprung i de östra delarna av Nordamerika. Där var den en gång i tiden ett av de vanligaste träden och en nyckelart inom sitt utbredningsområde (Bild 7). Idag är den amerikanska kastanjen en akut hotad art. Det beror på den invasiva svampen *Cryphonectria parasitica* som är en skadegörare på amerikansk kastanj. Svampen upptäcktes första gången i USA 1904 och hör hemma i Asien. Till USA hade den kommit via import av infekterade plantor, troligtvis från Japan. Svampen spred sig över den amerikanska kastanjens utbredningsområde och dödade miljarder träd med stora ekologiska och ekonomiska konsekvenser som följd.³⁴

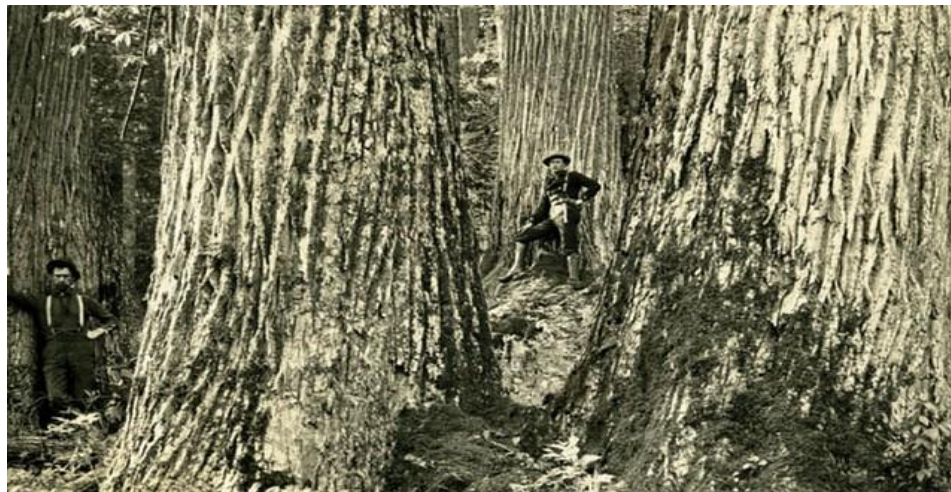


Bild 7. Amerikansk kastanj under senare delen av 1800-talet. Foto: The American Chestnut Foundation.

I början av 2020 ansökte forskare inom *American Chestnut Research and Restoration Project* om godkännande av en genetiskt modifierad kastanj kallad *Darling 58*, med motståndskraft mot svampen.^{35–37} Den gen som ger trädet motståndskraft producerar ett enzym som avgiftar den oxalsyra svampen producerar. Oxalsyra försvagar cellväggarna kring trädets celler vilket leder till att andra svampenzymer kan bryta ner cellväggarna och membranen. *Darling 58* omfattas inte av något patent, och har genomgått omfattande test i laboratorier och i fältförsök.

Nu har *United States Department of Agriculture's office of Animal and Plant Health Inspection Service* (USDA-APHIS) analyserat potentiell miljöpåverkan och öppnat ett publikt hörande.³⁸ Det är ett steg för en möjlig avreglering av den här genetiskt modifierade kastanjen som, om avreglerad, planeras att korsas med vild kastanj för att ge en mer varierad population och lokala anpassningar, och sedan planteras ut och för att återställa de forna kastanjeskogarna.³⁹

2.13 Bt-majs ger liten påverkan på omgivande insekter

Bt-majs är majs som modifierats genetiskt för att producera specifika protein från bakterien *Bacillus thuringiensis*. När skadeinsekter, som larver av majsmott och andra, äter av majsplantan får de i sig proteinet som är dödligt för insekten. Inom ekologisk odling är spridning av själva bakterien tillåtet och en vanlig praktik för bekämpning av fjärilslarver.

Bt-majs godkändes redan 1996 och odlas nu på många platser i världen. Bt-majs är den enda genetiskt modifierade grödan som också odlas inom EU, i Spanien och Portugal. Men kritiker till Bt-majsen menar att även gynnsamma insekter kan påverkas. En stor metastudie som baseras på 120 artiklar och 233 experiment publicerade mellan 1997 och 2019, har nu genomförts för att ta reda på om även insekter i omgivningen, vilka inte är skadegörare på majsen, påverkas. Metaanalys är en studie av vetenskapliga publikationer, där syftet är att dra slutsatser om den samlade vetenskapliga litteraturens gemensamma slutsats. Samtliga studier som ingick i metastudien hade analyserat om Bt-majs påverkat förekomsten av ryggradslösa djur som skalbaggar, daggmaskar och nematoder i miljön, jämfört med där konventionell majs odlats med eller utan pesticider för att kontrollera skadeinsekterna. Den nya metastudien inkluderade flera omfattande europeiska fältförsöksstudier som inte inkluderats i tidigare gjorda metaanalyser.

Man fann i studierna mycket få fall där Bt-majs hade en påverkan på omgivande ryggradslösa djur och då med låg statistisk signifikans. Man noterade att odling av Bt-majs kunde vara kopplat till minskad förekomst av en särskild parasitgeting som har majsmott som värddjur. Det kunde också finnas en koppling till färre glansbaggar, varav en del kan vara skadedjur, samt kortvingar och blomflugor. Andra insektsgrupper kunde i stället vara fler ihop med Bt-majs, som nyckelpigor, en viss grupp av skinnbaggar och nätvingar. Forskarna tittade också särskilt på om det fanns någon möjlig koppling mellan resultat och om de individuella studierna kom från författare som var associerade med, eller hade stöd från, bioteknologiföretag eller inte, men fann inte någon sådan koppling.

Den övergripande slutsatsen av metaanalysen när alla data vägts samman är att Bt-majs har få negativa konsekvenser för ryggradslösa djur i miljön, särskilt jämfört med att i stället behandla skadeinsekterna med pesticider.^{40,41}

2.14 Modifierat ris lockar till sig kvävefixerande bakterier

Forskare har genom att använda CRISPR/Cas9 lyckats få ris att utsöndra ämnen som lockar till sig kvävefixerande bakterier. När de här växterna odlades på jord med begränsat med kväve gav de betydligt större skörd än kontrollväxterna.^{42,43}

Ris behöver god tillgång på kväve, för att ge bra skörd. I det moderna jordbruket tillförs därför konstgödsel. Produktionen av konstgödsel är mycket energikrävande och leder till stora miljöproblem, som utsläpp av växthusgaser och övergödning av sjöar och vattendrag. Mycket vore därför vunnet om ris och andra grödor, i samarbete med jordens mikrober, skulle kunna fånga upp kväve direkt från luften. En del växter, som ärtväxter, bildar knutor på rötterna där kvävefixerande bakterier ansamlas och binder upp luftens kväve. Man har också sett att kvävefixerande bakterier kan ansamlas i en biofilm på växters rötter och därmed bidra till att göra luftens kväve tillgängligt för dem.

I en studie ville forskarna få ris att locka till sig kvävefixerande bakterier. De började med att ta reda på vilka växtproducerade ämnen som skulle kunna locka bakterierna. Genom att pröva många olika ämnen kunde de se att flavonoider, och särskilt apigenin, attraherade kvävefixerande jordbakterier. I nästa steg använde de CRISPR/Cas9 för att specifikt slå ut vissa grenar i flavonoidbiosyntesvägarna så koncentrationen av den gren som leder till apigenin ökade i växten. De genomredigerade risplantorna gav inte bara större skörd på jord med lite kväve, utan den biofilm som bakterierna bildade på rötterna ändrade också på sammansättningen av mikrober i jorden och attraherade än fler typer av kvävefixerande bakterier.

Forskarna tror att strategin att på detta sätt förädla grödor för att utsöndra vissa flavonoider skulle kunna vara en bra väg för att få till biologisk kvävefixering i flera olika strågrödor, och på så vis minska behovet av konstgödsel. Det skulle spara både mycket pengar och energi och samtidigt minska jordbrukets påverkan på miljön.

2.15 En ny gen som ger stråförkortning i vete identifierad

Om vetet har korta strån så koncentreras mer näring i kornen och det tål regn och vind bättre (Bild 8). Det är en egenskap som förädlats fram under 1960-talet, och som kraftigt bidragit till ökade skördar sedan dess. Nu har forskare beskrivit en helt annan mekanism som också kan ge vete korta strån, men också göra groddplantan mer torktålig.^{44,45}



Bild 8. Korta strån gör vete tåligt mot vind och regn.

Under 1960-talets ”Gröna Revolution” gav det nya kortstråiga vetet upphov till en stor ökning i avkastning. Det här vetet kan dock inte sås särskilt djupt i jorden, eftersom också groddplantan blir kort och då inte kan nå upp till jordytan. Nu har forskare studerat en annan vetemutant med kort strå, *Rht13* för *Reduced height 13*. Man fann att en punktmutation i *Rht13*-genen gjorde genen överaktiv. Genen har dock ett aktivitetsmönster som inte hindrar groddplantan från att sträcka sig. Vetet kan därför sås djupare och groddplantan kan därmed dra nytta av jordens fuktighet och bättre klara en torr period.

Om *Rht13*-genen introducerades med hjälp av genteknik i andra vetevarianter fick de också kort strå, vilket visade att det var den här genen som orsakade stråförkortningen. Det visar också att man skulle kunna korsa in mutationen i långstråiga vetevarianter. Det vore också möjligt att bara introducera själva mutationen med genomredigeringsteknik, för att få ett vete som kan sås djupt och samtidigt få korta strån och därigenom bli motståndskraftigare mot torka, vind och regn.

Till skillnad mot tidigare identifierade stråförkortande faktorer påverkar *Rht13*-mutationen inte nivåerna av ett specifikt växthormon som styr cell-sträckning. I stället aktiverar den flera faktorer som fungerar i växtens mer generella försvar mot patogener. Mer forskning behövs för att reda ut hur *Rht13* verkar, men det är möjligt att uppreglering av den här genen inte bara ger kort strå, bättre torktålighet för groddplantan utan också skydd mot vissa patogener.

2.16 Genetiskt förändrat ris kan förökas utan pollinering och ge identisk hybridavkomma

Hybrider har goda egenskaper ärvda från båda föräldralinjerna. Det ger grödor som ger högre skörd och bättre motståndskraft mot sjukdomar och annan stress. Haken är att i nästa generation segregerar de här goda egenskaperna och det blir stor och oförutsägbart variation. Därför måste man korsa för att få hybridfrön inför varje ny generation, vilket kräver mycket arbete och blir dyrt. För en gröda som ris blir det därför inte rimligt. Om man i stället skulle kunna föröka hybriderna med frö utan befruktning så skulle alla goda egenskaper ärvas vidare generation efter generation. Det skulle minska arbetsbördan, kostnaden för frön, och lantbrukaren skulle kunna ta egna frön från grödan. Att förädla fram grödor som kan ge frö utan befruktning, som också kallas *apomiktisk* förökning, har dock visat sig vara riktigt svårt. Nu har forskare visat att de lyckats fröföröka hybrid-ris med omkring nittiofem procent identisk avkomma över tre generationer.⁴⁶

I naturen finns 400 olika arter som är apomiktiska och just sprider sig med frön utan befruktning. Trots det har forskare inte lyckats att fullständigt identifiera mekanismerna som ligger bakom det här fenomenet. Man har därför inte heller kunnat föra över den här egenskapen till några grödor med hjälp av genteknik.

Det forskarna bakom studien lyckats med är att få till så kallad syntetisk apomixi i hybrider av ris. Det har man också tidigare lyckats med men då med relativt låg andel frön som var identiska med moderplantan.

I studien har man använt gensaxen CRISPR/Cas9 för att samtidigt slå ut tre gener som är viktiga för meios, alltså bildandet av könsceller, och i stället få de cellerna att genomgå vanlig celledelning, så kallad mitos, för att ge ett litet embryoanlag med celler enbart från moderplantan. Det här räcker inte, eftersom pollinering normalt krävs för att frön ska bildas även om ett litet embryoanlag finns där. Därför har man samtidigt också inducerat fröbildning utan pollinering genom att aktivera genen *Babyboom* i samma celler. Då kunde frön bildas med embryo som är en genetisk kopia av moderplantan och med mycket hög frekvens.

Att nå upp till nittiofem procent betyder att den här processen skulle kunna bli praktiskt användbar i jordbruket och därmed göra hybridförädling möjlig för ris och andra grödor där det inte är praktiskt möjligt att korsa för att få hybrider i varje generation.

2.17 CRISPR-vete med resistens mot mjöldagg och gulrost

I och med klimatförändringarna förväntas många växtsjukdomar bli allvarligare, eftersom ett varmare klimat gynnar många patogener. Därför är det viktigt att förädling av grödor kan ske snabbt för att hålla jämna steg med patogenerna. Två allvarliga patogener som angriper vete är mjöldagg och gulrost. Under 2022 har två vetenskapliga studier publicerats som visar hur CRISPR/Cas9 kan användas för att ge resistens mot mjöldagg och gulrost, utan att orsaka en negativ påverkan på avkastningen, vilket ofta är en bieffekt i resistensförädling.

Olika strategier för resistensförädling

Förädling för resistens mot sjukdomar hos en variant av en gröda med många goda egenskaper, men med känslighet för en patogen, kan i princip göras på fyra olika sätt:

1. Den känsliga varianten korsas med en som är resistent mot sjukdomen.
2. Många slumpvisa mutationer introduceras med mutagenes i den känsliga varianten och resistens söks bland resulterande mutanter.
3. En eller flera resistensgener introduceras.
4. En eller flera gener som gör grödan känslig mot patogenen slås ut med riktad mutagenes.

Korsningsförädling gör att anlag från föräldrarna blandas och kräver upprepade återkorsningar för att återfå alla goda egenskaper hos ursprungsvarianten. På liknande sätt kräver mutationsförädling återkorsning för att bli av med oönskade mutationer. Att introducera resistensgener eller slå ut känslighetsgener ger inte samma problem med oönskade genetiska förändringar och återkorsningar i flera generationer är inte nödvändigt. De är alltså sätt att snabba upp förädlingen.

Att introducera en resistensgen ger en variant som bär en främmande gen, och den måste därför riskbedömas enligt GMO-lagstiftningen i de allra flesta länder och regioner. Den fjärde vägen använder genomredigering, ofta CRISPR/Cas9, för att göra riktade mutationer i gener som gör växten känslig för patogenen. Inget nytt DNA förs in, och därför anser man i många länder att risken för oönskade effekter är låg, och tekniken undantas i GMO-lagstiftningen.

Det gör den dock inte inom EU, men möjligen ändras detta när EU:s GMO-lagstiftning ses över av kommissionen under 2023.

CRISPR ger mjöldaggsresistens utan samtidig negativ påverkan på skörden

Mjöldagg är en svampsjukdom som går på många olika grödor inklusive strågrödor som vete. Vissa sorter har resistens i form av mutationer i *MLO*-gener. Sådana mutationer påverkar också vetets tillväxt och avkastning negativt. Genom att använda CRISPR/Cas9 för att både slå ut *MLO*-generna och samtidigt aktivera en gen som normalt inte är aktiv i vetet kunde forskare motverka de negativa effekterna och få ett vete som var mjöldaggsresistent och samtidigt gav hög avkastning i fältförsök.

Tekniken som användes var en slags multiplex-CRISPR, som slog ut vetets tre kopior av *MLO*-genen (*MLO-A*, *MLO-B* och *MLO-C*) samtidigt. Samtidigt aktiverades en gen, *TMT3*, som påverkar glukosnivåerna i växten. Mekanismen är inte helt känd, men detta återställde de negativa effekterna som *MLO*-mutationerna förde med sig. Forskarna visade att *TMT3*-gener också i en annan avlagset besläktad växt har liknande effekt som i vete, och det pekar mot att den här strategin skulle kunna fungera i många olika grödor för att ge resistens mot mjöldagg.⁴⁷

Under 2022 lättade Kina på sina regler kring genomredigerade grödor. Efter att ha genomgått pilotförsök kan forskare ansöka om produktionscertifikat utan att dessförinnan utföra omfattande fältförsök. Den kinesiska forskargruppen som ligger bakom det mjöldaggsresistenta vetet planerar nu att ansöka om tillstånd för sina vete-linjer och hoppas att de kan komma att odlas kommersiellt inom tre till fyra år.⁴⁸

CRISPR mot ny känslighetsgen ger vete gulrost-resistens

Gulrost är en svamp som angriper vete och rågvete. Den sprids med luften eller direktkontakt. I Sverige sker de största angreppen i södra delarna av landet, men på senare år har utbrott även skett i Mellansverige. Gulrost är en allvarlig sjukdom på vete i många delar av världen och pandemiska utbrott har rapporterats de senaste åren. En annan grupp kinesiska forskare har nu presenterat en karaktärisering av en nyupptäckt gen kallad *TaPsIPK1* som gör vete känsligt för gulrost. När den här genen slogs ut med CRISPR fick vetet robust resistens mot patogenen utan att tillväxt och avkastning påverkades.⁴⁹

De båda studierna visar vikten av att i detalj förstå hur patogener och växtens försvar mot dem fungerar. Att då kunna använda genomredigering av gener som ger känslighet mot olika patogener kan vara en relativt snabb strategi för att hålla jämna steg mellan resistensförädling och den utveckling av nya patogenvarianter som hela tiden sker.⁵⁰

2.18 Gentekniskt optimerad fotosyntes i sojaböna kan ge större skörd

Genetisk modifiering kan optimera fotosyntesen hos sojabönor och andra grödor och potentiellt ge en stor positiv påverkan på skörden. I fotosyntesen använder växter solens energi för att omvandla koldioxid och vatten till socker och syre. För hög ljusintensitet kan dock skada fotosyntesmaskineriet. Växter har därför utvecklat flera olika processer för att skydda sig mot detta, men det skyddet innebär också att fotosyntesen blir mindre effektiv under lägre ljusintensitet (Bild 9). Man har beräknat att den effektförlusten kan kosta upp emot tjugo procent av skörden.



Bild 9. Sojaböna i fält har att hantera starkt solljus som kan skada fotosystemmaskineriet, och mekanismer för att skydda detta har därför utvecklats. Trögheten i att slå av skyddsmekanismerna under molnigt väder kan dock ge relativt stora effektförluster och därmed påverka skörden negativt.

För att snabba upp växtens återgång till normal fotosynteseffektivitet när den skuggas av moln eller liknande har forskare tidigare modifierat tobak med tre olika gener från backtrav. De här generna producerar enzymer som snabbar upp både aktivering och nedstängning av skyddsmekanismerna under växlande sol och skugga. I fältförsök ledde det till högre koldioxidupptag och också större biomassa jämfört med tobak som inte modifierats. Frågan om den här typen av modifiering också kan påverka skörden hos olika livsmedels- och fodergrödor återstår.^{51,52}

Nu har forskarna gjort samma genetiska modifiering i sojaböna och odlat flera olika växtlinjer i fältexperiment i Illinois, USA, under två säsonger, 2020 och 2021.^{53,54} En majoritet av de modifierade sojalinjerna gav mer sojabönor – i snitt nära tjugofem procent mer än kontrollväxterna utan någon skillnad i näringsinnehåll, första året. Även andra året bildade de modifierade sojaväxterna fler bönskidor, men då försöket sedan drabbades av en storm, såg man ingen skillnad mot kontroll vid skörd. Andra året var det också färre dagar med växlande molnighet, vilket kan ha bidragit till att skillnaden mellan de modifierade växterna och kontrollerna suddades ut. Det är ju när växten utsätts för omväxlande sol och skugga som den snabbare återgår till full fotosynteseffektivitet kan ge utdelning i bättre energiutvinning och då ge större skörd.

Större fältförsök över flera år behövs för att verkligen sätta den nya sojan på prov, men studien visar att även om fotosyntesen är oerhört komplex så kan det finnas stor potential i att optimera dess olika aspekter, för att öka skörden hos våra grödor. Många olika forskningsprojekt pågår därför runt om i världen med syfte att på olika sätt optimera fotosyntesen för att öka grödors produktivitet.⁵⁵

2.19 CRISPR-utslagen gen ger ökad skörd i både ris och majs

Forskare har visat att en specifik gen som finns i både ris och majs kan slås ut och ge ökad skörd i båda arterna. Majs och ris är avlägset släkt med varandra. Genom att jämföra arternas genom kunde forskarna identifiera nära 500 besläktade gener som verkade ha liknande funktion i båda arterna. Fokus hamnade på en specifik gen, *KRN2*, som i både ris och majs verkade styra hur många korn växten kunde producera. När den här genen slogs ut med hjälp av CRISPR/Cas9 fann man att de muterade växterna producerade fler korn per planta. Det ledde till en ökad skörd om tio procent i majs och åtta procent i ris. De fann inga andra förändringar i de här genetiskt modifierade växterna, som skulle kunna påverka dem negativt.^{56,57}

2.20 Havregenetomet publicerades 2022

Precis som hos vete består havregenetomet av tre genomkopior och är alltså hexaploid, det vill säga varje kromosom finns i sex kopior. Havre har 80 000 gener, till skillnad från oss människor, som har runt 20 000. Det gör att det blir extra svårt att pussla ihop DNA-sekvenserna, och är anledningen till att det dröjt ända till 2022 innan dess genom äntligen publicerades i tidskriften *Nature*, som ett samarbete mellan 29 forskare från 20 institutioner, bland andra svenska.^{58,59}

Man tror att havre domesticerades för 3 000 år sedan, efter att ha växt som ogräs bland vete, emmer och råg i Anatolien, i nuvarande Turkiet. Det odlades först på 1700-talet i Norden, och då främst som foder. Men nu har man insett havrets stora hälsofördelar. Havre innehåller kostfibrer som beta-glukaner, vilka visats motverka hjärt-och kärlsjukdomar. Dessutom innehåller det fleromättade fettsyror, proteiner och antioxidanter, samtidigt som det är glutenfritt. Sekvensen för hela havregenetomet kommer underlätta fortsatt förädling av havre, både för mat och foder. Det är viktigt eftersom havre utöver att ha goda hälsoegenskaper också har relativt låg miljöpåverkan vid odling, eftersom det kräver mindre behandling med bekämpningsmedel och gödningsmedel än andra strågrödor.

2.21 Gen från teosinte förbättrar majsens kväveanvändning

Teosinte heter den vilda släktingen till den domesticerade majsens. För ett otränat öga är det svårt att se att de faktiskt båda hör till arten *Zea mays*, om än olika underarter. Teosinte är vitt förgrenad och har smala ax med få frön istället för de kraftiga majscolvarna som utmärker den moderna majsens (Bild 10). Trots det har teosinte tre gånger högre proteininnehåll i sina frön jämfört med de flesta moderna majssorter, även utan kvävegödsling.^{60,61}

Forskarna kartlade de genetiska skillnaderna mellan teosinte och majs, och identifierade den genvariant som låg bakom skillnaden i proteininnehåll. Genen kallas *THP9* för *Teosinte high protein 9* och kodar för ett enzym som heter asparaginsyntetas, ASN4. ASN-enzymet är viktigt för omsättningen av kväve i växter och behövs för att göra aminosyran asparagin. Nivån av asparagin är i sin tur tätt kopplad till proteinnivåerna i fröet. Forskarna fann att många moderna majssorter har en muterad form av *THP9*-genen som gör att de inte kan tillverka ASN4-enzym.

Med hjälp av genteknik satte forskarna in den funktionella *THP9*-genen från teosinte i flera moderna majssorter. Det ledde till en ökning med närmare fyrtio procent av proteinnivåerna i fröet, och även en ökad nivå i andra delar av växten. Det i sin tur ledde till en ökad biomassa. I fältförsök kunde forskarna visa att majsen med en fungerande *THP9*-gen växte betydligt bättre, också under förhållanden där man gödslar med en mindre mängd kväve. Majsen verkar alltså bli en effektivare kväveanvändare.



Bild 10. Teosinte och majs. Majs har utvecklats från teosinte genom människans försorg, och i och med det blivit mindre förgrenad och utvecklat kraftiga kolvar mer många rader korn.

Hur kommer det sig då att de flesta moderna majssorter har en defekt *THP9*-gen? Forskarna beskriver att det antagligen beror på att majs har gödslats så frikostigt att det inte funnits någon selektion för en effektiv kväveanvändning. Men frikostig gödning med kväve innebär flera problem; dels är konstgödseltillverkning mycket energikrävande och dels innebär spridning av mycket kväve en risk för övergödning av sjöar och vattendrag.

Att introducera *THP9*-genen i moderna majssorter skulle kunna vara ett sätt att ge dem en ökad proteinhalt i majs-kornen, och samtidigt ge grödan en mer effektiv kväveanvändning vilket skulle ge större avkastning med mindre mängd tillsatt kvävegödning.

2.22 CRISPR-vete för mindre akrylamid i rostbrödet

Akrylamid kan bildas när vissa livsmedel bakas, friteras, rostas eller steks, till exempel när man gör chips eller rostar bröd. Det har visat sig att akrylamid är ett neurotoxin som kan orsaka cancer.⁶² Därför antog EU-kommissionen 2017 en förordning som satte riktvärden för mängden akrylamid i mat.⁶³ Kommissionen väntas ytterligare strama upp reglerna för akrylamid i mat inom kort.

Akrylamid bildas i en reaktion mellan aminosyran asparagin och vissa sockerarter, som fruktos och glukos. Det sker i den så kallade Maillard-reaktionen, som är den process som ger brun färg och utvecklar smak och doftämnen vid stekning, rostning och fritering. Beroende på mängden fritt asparagin och sockerarter ger reaktionen ibland höga halter akrylamid som biprodukt.

CRISPR/Cas9 för att minska risk för akrylamid i vete

Både matproducenter och förädlare arbetar för att minska mängden akrylamid i vår mat. Genen *ASN2* är en av generna i vete som kodar för asparaginsyntetas. Den är till skillnad från andra *ASN*-gener specifikt aktiv i vetekornen. Ett sätt för att få ner mängden fritt asparagin i vetekornen kan alltså vara att slå ut *ASN2*-genen. Ett sådant här försök kompliceras av att vete har tre parallella genom, och därmed sex kromosomuppsättningar. Genen finns alltså i tre par snarlika uppsättningar, som kallas *ASN2-A2*, *B2* och *D2*.

År 2021 publicerade forskare en studie där man använt CRISPR/Cas9-teknik för att specifikt orsaka riktade mutationer i all tre *ASN2*-generna och därmed slå ut dem. Efter försök i växthus kunde man se en minskning med nittio procent av fritt asparagin, utan att man såg några uppenbara förändringar i tillväxt.^{64,65} Inom EU är användningen av CRISPR/CAS9-teknik, efter ett domstolsbeslut 2018, reglerat i GMO-lagstiftningen. Konsekvensen är att en marknadsintroduktion av det här vetet inte är trolig i dagsläget efter som det skulle kräva en omfattande riskanalys och beslutsprocess, som både är kostnads- och tidskrävande.

Mutationsförädlad vete med mindre risk för akrylamid

Så kallad mutationsförädling är däremot undantagen i EU:s GMO-lagstiftning, och ett vete förädlad med den metoden behöver därmed inte riskbedömas. Vid mutationsförädling används kemikalier eller strålning för att mutationer ska uppstå som kan ge för oss människor gynnsamma egenskaper hos växten. Tidigare i år publicerades en studie där forskare analyserat en mutation i *ASN2-A2*-genen. Mutationen kommer från att vetet behandlats med den mutagena kemikalien etylmetansulfonat, och sedan har man identifierat plantor där den här genen slagits ut.⁶⁶

När man gör en kemisk mutagenes ger det upphov till många slumpvisa mutationer i genomet. Vetet bör därför återkorsas till ursprungsvarianten upprepade gånger för att minska den negativa påverkan de här mutationerna kan ge. Eventuella mutationer som sitter nära den mutation man vill behålla (den i *ASN2-A2* i det här fallet) är dock inte möjliga att korsa bort.

I studien återkorsades vetet två gånger och mängden akrylamid i vetekornen mättes i olika korsningslinjer efter fältförsök. Man fann att den låg mellan nio och trettiofyra procent lägre än motsvarande icke-mutageniserat vete. För att slå ut också de andra två *ASN2*-generna i vetet med den här metoden behöver processen upprepas och mutanterna sedan korsas med varandra, något som är mycket tidskrävande.

Fältförsök med CRISPR-vete i Storbritannien

England har efter brexit lättat på reglerna kring fältförsök med ”precisionsförädlade” grödor som CRISPR/Cas9-modifierade grödor kallas där. Under 2022 genomfördes där det första fältförsöket med CRISPR/Cas9-modifierat vete i Europa, vilket *Farmers Weekly* rapporterat om.⁶⁷ I fältförsöket odlades CRISPR-vetet där alla tre *ASN2*-generna slagits ut, ett mutationsförädlat vete som bär en mutation i en av gen-kopiorna, och de motsvarande icke-modifierade vetesorterna.

Resultaten är ännu inte fullt analyserade och publicerade i en vetenskaplig tidskrift, men forskarna bakom studien berättade att man hos det mutationsförädlade vetet hade en tydligt lägre avkastning än hos kontrollvetet. Hos CRISPR-vetet såg man dock inte skillnader i avkastning eller andra jordbruksegenskaper jämfört med kontrollen. Man tror därför inte att mutationer i *ASN2*-generna påverkar de analyserade egenskaperna. I stället tror man att det kan vara okända oönskade mutationer hos det mutationsförädlade vetet som gav upphov till de negativa odlingsegenskaperna man observerade. Det vetet kommer man behöva återkorsa flera gånger ytterligare för att bli av med potentiella negativa mutationer, menar forskarna.

England håller på att revidera också sin lagstiftning kring odling och marknadsintroduktion av precisionsförädlade grödor. Kanske får briter CRISPR-toast till sitt te inom några år.

2.23 Värmetåliga växter med genteknik

Riktigt höga temperaturer leder till att växters försvarssystem fungerar sämre vilket gör dem mer känsliga mot angrepp, från till exempel skadeinsekter. Forskare har hittat ett protein i växtceller som minskar vid höga temperaturer och kan förklara varför en del försvarsmekanismer slås ut. De har också hittat ett sätt att med genteknik aktivera proteinet och på så sätt skydda växten.^{68,69} Experimenten har gjorts på backtrav (*Arabidopsis thaliana*) och i studien jämför forskarna geners aktivitet, det som kallas för genuttryck, under normala och förhöjda temperaturer. De fann att många geners aktivitet sjönk när temperaturen steg. Den intressanta upptäckten var att ett och samma protein, CBP60g, styrde många av de gener vars aktivitet gick ner. När forskarna studerade *CBP60g*-genen mer i detalj så märkte de att det är just den som inte fungerar, det vill säga inte översätts till ett protein, vid för höga temperaturer. Eftersom CBP60g i sin tur styr många andra gener så stängs flera funktioner i växtcellen ner när det proteinet saknas. Med genteknik kunde forskarna styra så att *CBP60g* fortsätter vara aktiv även vid höga temperaturer och på så sätt behåller växten sitt försvarssystem.

2.24 Oljedådra producerar feromoner mot skadeinsekter

I en svenskledd studie har rapssläktingen oljedådra, *Camelina sativa* (Bild 11), genetiskt modifierats för produktion av specifika insektsferomoner som kan ersätta bekämpningsmedel. Feromoner är luftburna molekyler som normalt produceras av insektshonor och känns igen som parningssignaler av hanarna. Inom jordbruket har både feromonfällor och kemiskt producerade feromoner använts som ett miljövänligt alternativ till bekämpningsmedel. Det fungerar genom att förvirra insekterna och minskar på så sätt angrepp från skadeinsekter som till exempel kålmal och bomullsknölfly, utan att döda dem. En nackdel med kemisk produktion av feromoner är att det är oljekrävande och dyrt. Att i stället låta växter tillverka feromoner kan därför ge ett viktigt bidrag till ett mer hållbart växtskydd.^{70,71}



Bild 11. Oljedådra (*Camelina sativa*) och bi. Foto: James Eklund.

I den nya studien förde forskarna in nya gener i oljedådrans genom. Efter modifieringen tillverkade oljedådran ett ämne i sina frön som kan vidareutvecklas till just det feromon som kålmal och bomullsknölflyet känner igen. Oljedådran odlades i fält och man kunde samla in tillräckligt med frö för framställning av feromoner för att pröva deras effektivitet. Det växtproducerade feromonet visade sig vara lika effektivt som det kemiskt producerade i att störa ut skadegörarna i olika fältförsök.

2.25 Lila tomater och D-vitamin-tomater

Den allra första genetiskt modifierade grödan som kom ut på marknaden 1994 var en tomat, och när den första grödan som genomredigerats med CRISPR/Cas9 kom ut var det också en tomat. Kanske står nu lila tomater med ökat innehåll av antioxidanter eller D-vitamin näst på tur att nå konsumenter.

Lila tomater fullpackade med antioxidanter på gång i USA

Under 2022 godkände USA:s jordbruksverk en genetiskt modifierad lila tomat med ökade nivåer av antocyanin, i både fruktkött och skal (Bild 12). Man konstaterade att den inte är känsligare än motsvarande icke-modifierad sort när det kommer till risker för angrepp av skadegörare. Nästa steg för att komma ut på marknaden är godkännande av FDA, USA:s livsmedels- och läkemedelsverk.

Den lila tomaten utvecklades av en brittisk forskargrupp och producerar antioxidanten antocyanin som är det ämne som ger blåbär, rödkål och rödbetor deras rödlila färger.

Den lila tomaten har modifierats med gener från den populära trädgårdsväxten lejongap. Generna är aktiva i hela tomaten för att ge hög koncentration av antocyaniner även i fruktköttet. I försök där möss som lätt utvecklar cancer matades med de lila tomaterna såg man att de överlevde trettio procent längre tid än de som åt vanliga tomater. Tomaterna hade också bättre hållbarhet.²²

Eftersom tomaterna är GMO-klassade får inte frön spridas utan tillstånd. I stället planerar de brittiska forskarna att producera lila antioxidantrik tomatjuice inom ramen för ett litet uppstartsföretag.



Bild 12. Genetiskt modifierad tomat som producerar antioxidanter. Foto: Norfolk Plant Sciences

Positivt mottagande av en CRISPR/Cas9-modifierad GABA-tomat i Japan

Den första grödan som genomredigerats med CRISPR/Cas9 var en tomat som kom ut på den japanska marknaden 2021. Tomaten heter *Sicilian Rouge* och har modifierats för att få ett ökat innehåll av gammaaminosmörtsyra, GABA, som ska kunna sänka blodtrycket och verka lugnande.^{73,74} Nu rapporteras att tomaten har fått ett övervägande positivt mottagande på den japanska marknaden. Det kan hänga ihop med att tomatens egenskaper ger direkta fördelar för konsumenten, snarare än för fröproducenten eller jordbrukaren. Det upplevdes också positivt att tomaten tagits fram av universitetsforskare ihop med ett litet företag, och att kommunikationen kring den här tomaten varit öppen och transparent.⁷⁵

D-vitaminproducerande tomater med CRISPR/Cas9

D-vitaminbrist är ett stort problem i många länder, och särskilt för de som äter en vegansk diet, eftersom animaliska produkter är en viktig källa till D-vitamin i kosten. Under 2022 kom ytterligare en forskningsstudie från samma grupp som tog fram den lila tomaten. I den studien presenterades en tomat som modifierats för att få ökade nivåer av en molekyl som är ett förstadium till D-vitamin och som under solljus omvandlas till vitaminet.^{76,77} Med hjälp av CRISPR/Cas9 hade forskarna slagit ut en gen för ett specifikt enzym som normalt skulle omvandla den här molekylen till en kolesterolmolekyl. Utan enzymet ackumuleras den i stället, i både tomater och blad. En enda sådan tomat skulle kunna täcka tjugo procent av dagsbehovet av D-vitamin, och bladmassan skulle kunna användas för att göra D-vitamintillskott. England har nyligen lättat på reglerna kring fältförsök för genomredigerade grödor och sommaren 2022 försöksodlades de modifierade tomatplantorna för att se om de tål stress lika bra som de icke-modifierade.

3 Mikroorganismer

Mikroorganismer är små levande varelser som vi människor inte kan se utan mikroskop om de inte bildar kolonier. Till mikroorganismer räknas bakterier, arkeer och encelliga djur som amöbor, ciliater och encelliga alger. Även svampar räknas som mikroorganismer om de lever som enskilda celler eller som trådar av celler, till exempel jäst och mögelsvamp. Inom industrin används genetiskt modifierade mikroorganismer för att producera proteiner som används vid tillverkning av bland annat livsmedel och biologiska läkemedel. Nedan presenteras ett par exempel från aktuella vetenskapliga studier där genteknik använts för modifiering av mikroorganismer för framsteg inom livsmedelsindustrin och läkemedelstillverkningen.

3.1 Öl smakar mer med hjälp av genteknik

Majoriteten av den öl som dricks har fermenterats i stora kostnadseffektiva cisterner. I dessa är trycket från den koldioxid som produceras under fermenteringen större än när öl bryggs på mindre fat. Trycket påverkar de jästsvampar som används och ölet smakar mindre. Nu har belgiska forskare ingripit för att ölet ska smaka ”som förr” och har tagit hjälp av genteknik.

Öl bryggs av malt, humle, vatten och jäst, och en vanlig jästsvamp som används är *Saccaromyces cerevisiae*. Forskarna valde ut den stam av *S. cerevisiae* som bäst stod emot koldioxidtryck under fermenteringen genom att mäta olika jäststammars produktion av ämnet isopentylacetat, som ger ölet en fruktig smak, under fermenteringen. När de hittat en robust jäststam sekvenserades dess genom för att hitta vad som genetiskt särskilde denna. De fann en mutation i genen *MDS3* som reglerar produktionen av isopentylacetat. Med CRISPR/Cas9 kunde forskarna sedan inducra samma mutation i andra jäststammar vilket ledde till att ölet bryggt med hjälp av dem också behöll mer smak under fermenteringen. Forskarna menar att CRISPR/Cas9 skulle kunna användas inom ölindustrin för att bevara smak samtidigt som öl kan fortsätta att tillverkas kostnadseffektivt.⁷⁸

3.2 Alg som tillverkar proteiner till läkemedel

Under de senaste decennierna har den blå-gröna algen spirulina (*Arthrospira platensis*) blivit populär inom hälso- och livsmedelsindustrin (Bild 13). Spirulina har ett mycket högt näringsinnehåll och är den enda alg som odlas kommersiellt över hela världen. Det höga näringsinnehållet signalerar en hög kapacitet att tillverka proteiner vilket är en egenskap som forskare tagit till vara i en studie som publicerades i *Nature Biotechnology*. I studien modifierade algen genetiskt med nya gener som kodade för terapeutiska proteiner som kan användas i läkemedel. Stora inomhusdammar upprättades för storskalig odling av genetiskt modifierade spirulina som tillverkade till exempel antioxidanter, fragment av antikroppar, enzymer och komponenter till vacciner.

Forskarna framställde också en medicin mot magsjuka orsakat av bakterien *Campylobacter jejuni* för att illustrera algernas användbarhet. Medicinen består av ätbar spirulina som modifierats genetiskt att tillverka stora mängder antikroppar mot bakterien. Hos möss infekterade med *C.jejuni* gav medicinen en mycket god behandlingseffekt. En form av medicinen har också getts till trettio friska personer utan att någon biverkan upptäckts. I ett nästa steg kommer medicinen att ges till infekterade personer för att pröva dess effektivitet. Det faktum att den genetiskt modifierade algen som agerar proteinfabrik är ätbar är en stor fördel. Om metoden kommersialiseras skulle det betyda att de steg som i andra system, som till exempel använder bakterier i samma syfte, krävs för att rena fram proteinerna inte alltid kommer vara nödvändiga.⁷⁹



Bild 13. Torkad spirulina (*Arthrospira platensis*).

4 Djur

Genetiskt förändrade djur förekommer främst inom medicinsk forskning i syfte att bland annat studera geners funktion och mänskliga sjukdomar. Tusentals olika musmodeller med specifika genetiska förändringar har upprättats, liksom modeller med andra djur till exempel råttor och zebrafiskar. De senare har också dykt upp som akvariefiskar som är genetiskt modifierade att vara självlysande men de är bara godkända i Taiwan och delar av USA. Inom ramen för medicinsk forskning så modifieras även smittbärande myggor genetiskt i försök att stoppa spridningen av till exempel malaria.

När det kommer till djur inom livsmedelsproduktionen har genetiskt modifiering använts sparsamt, men möjligheten att genomredigering kan användas för att öka djurens välfärd och möta utmaningar som till exempel en växande befolkning och klimatförändringar har nyligen diskuterats av bland andra FN:s livsmedels och jordbruksorganisation FAO.³ I forskningsstudier har genomredigerade djur tagits fram i mindre skala, till exempel hornlösa kor som inte behöver avhornas och grisar motståndskraftiga mot infektion av PRRS (*Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome*).^{80,81} Under 2022 gav USA grönt ljus till genomredigerade nötdjur som är värmetåliga.

Utvecklingen innebär dock ett stort ansvar att bevaka oavsiktliga förändringar, och etiska överväganden måste noga göras, vilket lyfts fram både i FAO:s rapport om genomredigering och i EU-kommissionens studie om nya genomiska tekniker från 2021. EU-kommissionens översyn av lagstiftningen vad gäller de här teknikerna fokuserar därför i ett första steg enbart på växter, och omfattar i nuläget inte genomredigering på djur.

4.1 CRISPR-modifierade nötdjur når marknaden i USA

I USA har genomredigerade nötdjur för första gången fått grönt ljus av *Food and Drug Administration* (FDA) som är den instans i landet som ser över livsmedelssäkerhet. FDA placerade den genomredigerade avelslinjen i kategorin låg risk. Det betyder att utvecklaren inte behöver ansöka om särskilt tillstånd för att marknadsföra produkter, till exempel kött, från de genomredigerade djuren och deras avkommor. Nötdjuren har med CRISPR/Cas9 fått en genetisk förändring, en mutation, som ger dem kortare päls året runt. De kan därför reglera sin temperatur bättre vilket är en fördel i ett varmare klimat.

Mutationer som leder till samma egenskap har uppstått flera gånger spontant och har fått spridning hos vissa nötraser i tropiska områden. Det är en form av anpassning för att bättre stå emot hetta. FDA har tidigare bedömt genetiskt förändrade djur i kategorin låg risk, men det har oftast inte handlat om djur som används inom livsmedelsindustrin. Ett undantag är laxen *AquaAdvantage* som modifierats med en ny gen för att växa snabbare.⁸²

4.2 Förrymda självlysande zebrafiskar

Glofish är ett samlingsnamn på akvariefiskar som modifierats genetisk för att bli självlysande (Bild 14). Gener som isolerats från andra marina djur, som till exempel maneter eller korall, har förts in i akvariefiskens genom. *Glofish* har sitt ursprung vid ett universitet i Singapore där forskare ville utveckla zebrafiskar som kunde fungera som indikatorer för föroreningar. Tanken var att de skulle lysa i grönt, rött eller orange när de kom i kontakt med föroreningar i vattnet. De första fiskarna lyste dock konstant. I början av 2000-talet förhandlade ett USA-baserat företag till sig rättigheterna att marknadsintroducera de konstant självlysande akvariefiskarna. Sedan 2003 är försäljning av *Glofish* godkänt i USA och Taiwan. Inom EU är försäljning inte laglig.



Bild 14. Genetiskt modifierade självlysande zebrafiskar.

Brasilien har inte heller godkänt vare sig uppfödning eller försäljning av *Glofish*. Trots det lever och frodas förrymda självlysande zebrafiskar i mindre brasilianska vattendrag. I en studie upptäcktes *Glofish* i fem av fem undersökta vattendrag i Brasilien, och även i Florida, USA, har enstaka iakttagelser av förrymda självlysande zebrafiskar gjorts. Forskarna upptäckte att de självlysande zebrafiskarna reproducerar sig tidigare, vilket kan öka på spridningen, och att de anammat en variationsrik diet av insekter, plankton och alger. Det här oroar forskarna eftersom de ovälkomna fiskarna kan påverka det lokala ekosystemet genom att konkurrera ut, eller äta upp, inhemska arter. De självlysande fiskarna, vars naturliga hemvist är sydöstra Asien riskerar alltså att bli en invasiv art. Andra biologer hävdar att så fort de självlysande zebrafiskarna når större vattendrag med fler predatorer kommer de snabbt bli upptäckta och uppätta.⁸³

4.3 Genteknik i kampen mot malaria

Varje år dör cirka en halv miljon människor av malaria. Sjukdomen orsakas av encelliga parasiter som infekterar människor via myggbett. Den parasit som orsakar högst dödlighet är *Plasmodium falciparum* som sprids av myggor av släktet *Anopheles*. På flera håll i världen pågår forskning där målet är att med hjälp av bland annat genteknik bekämpa malaria, men ännu finns inget riktigt effektivt skydd.

4.3.1 Myggor modifieras genetiskt för att inte sprida malaria

I en studie som publicerats i *Science Advances* har forskare modifierat smittbärande myggor genetiskt så att malariaparasiten får sämre chans till spridning.⁸⁴ Bara tio procent av alla smittbärande myggor lever tillräckligt länge för att parasiten ska hinna spridas. I studien har forskare försämrat parasitens odds ytterligare genom att modifiera myggorna genetiskt med gener som kodar för två antimikrobiella peptider. De här peptiderna stör och fördröjer parasitens utveckling när den är i myggornas mag-och tarmkanal och hos de modifierade myggorna försenades parasitens utveckling med flera dagar. Forskarna har dessutom modifierat myggorna på ett sätt så att de genetiska förändringarna enkelt går att koppla samman med en så kallad gendrivare. En gendrivare är en DNA-sekvens som kan hjälpa en gen, och därmed en egenskap, att snabbt spridas och bli vanlig i en population. Om en sådan mutation exempelvis leder till sterilitet hos honor så skulle en smittbärande population snabbt kollapsa. Gendrivare är kontroversiellt och har ännu bara prövats i laboratoriemiljö, eftersom forskare befarar att en genetisk modifikation som sprids snabbt i en population kan få oavsiktliga konsekvenser för ekosystemet.

4.3.2 Vaccin med genetiskt modifierad parasit

Forskare har testat att vaccinera fjorton försökspersoner mot malaria med hjälp av en version av parasiten *P. falciparum* som de modifierat genetiskt. Själva modifieringen består av att tre gener slagits ut i parasiterna som gör att de inte kan föröka sig och orsaka sjukdom. Strategin bakom ett vaccin är att mottagarens immunsystem ska triggas att bygga upp en beredskap mot en framtida infektion. Vaccinet gavs till försökspersoner via myggbett från myggor som bar den genetiskt modifierade parasiten. Myggorna fungerar alltså som små flygande vaccinationssprutor.

En månad efter vaccinationen smittades försökspersonerna med den ursprungliga formen av parasiten, också via myggbett. Hälften av försökspersonerna uppvisade inga symtom på malaria och inga tecken på infektion syntes i deras blod. Den andra hälften som fick symtom behandlades omgående med anti-malariamedicin. Forskarna bakom studien kunde konstatera att skyddet bestod i upp till sex månader efter vaccinationen. Då smittades de försökspersoner som var symtomfria åter med malaria och en av dem förblev symtomfri. Även om mycket arbete kvarstår innan det går att bedöma vaccinet användbarhet så presenteras i studien en vaccinkandidat som inte verkar ge några biverkningar och bygger upp ett försvar mot den allvarliga sjukdomen malaria.⁸⁵

5 Människa och medicin

År 1971 visade forskare för första gången hur nytt DNA kunde föras in i en cell och kompensera för en brist i cellen. Det ledde till en förhoppning om att kunna bota genetiska sjukdomar med hjälp av genterapier, men vägen dit har varit lång och svår. Framför allt har forskare brottats med att få in DNA i celler utan att immunsystemet reagerar på de virusvektorer som använts som transportörer. Ett annat problem har varit att virusvektorer i vissa fall har aktiverat gener som stimulerar celledelning, vilket i sin tur lett till cancer. Det dröjde ända till år 2000 innan konceptet genterapi verkligen fungerade, och ytterligare tolv år innan den första genterapin godkändes inom EU. Av de totalt fjorton som godkänts inom EU sedan 2012 har hälften godkänts de senaste tre åren (Tabell 1).

Genterapier godkända mot monogena sjukdomar och cancer

Genetiska sjukdomar orsakas av mutationer, antingen nedärvda eller förvärvade, det vill säga mutationer som kan uppstå i olika vävnader under livets gång. Till det senare scenariot hör olika typer av cancer. De genetiska sjukdomar som EU-kommissionen godkänt genterapier för är dels några monogena sjukdomar, som orsakas av mutationer i en gen, och några typer av cancer, framför allt blodcancer. Vid de genterapier som utvecklats för monogena sjukdomar är strategin att föra in en fungerande, terapeutisk gen till patientens celler (Bild 15). Inne i cellen kan den nya genen kompensera för den gen som är muterad och orsakar sjukdomen. Vid de genterapier som används för behandling av cancer är strategin att föra in en gen som kodar för en ny receptor till en typ av immunceller som heter T-celler. När de genetiskt modifierade T-cellerna ges som behandling hjälper de patientens immunsystem att upptäcka och döda cancerceller. Behandlingarna kallas för CAR-T-cellterapi eftersom den nya receptorn förkortas CAR (läs mer under 4.2).

Genomredigerande behandlingar i klinisk prövning

De senaste åren har även genterapier som baseras på genomredigering med verktyg som CRISPR/Cas9 utvecklats. De här genomredigerande behandlingarna används för att till exempel stänga av gener, eller korrigera mutationer, som orsakar sjukdom. CRISPR/Cas9, och en vidareutveckling av tekniken som kallas för basredigering, har också använts för att ta fram CAR-T-celler. Ingen behandling där genomredigering har tillämpats är ännu godkänd, men flera har i studier demonstrerats vara både säkra och ge en positiv behandlingseffekt. Genomredigeringstekniker öppnar för att gå in och direkt redigera gener i människa, både i kroppsceller (icke-ärfeligt) och i könsceller (ärfeligt). Det här medför många och svåra etiska frågeställningar. Under 2022 har Statens medicinska rådgivning (Smer) därför beskrivit och analyserat de här frågeställningarna. Man har också kommit med konkreta råd, där det kanske viktigaste är att det även fortsatt bör vara förbjudet att modifiera människors könsceller.⁸⁶

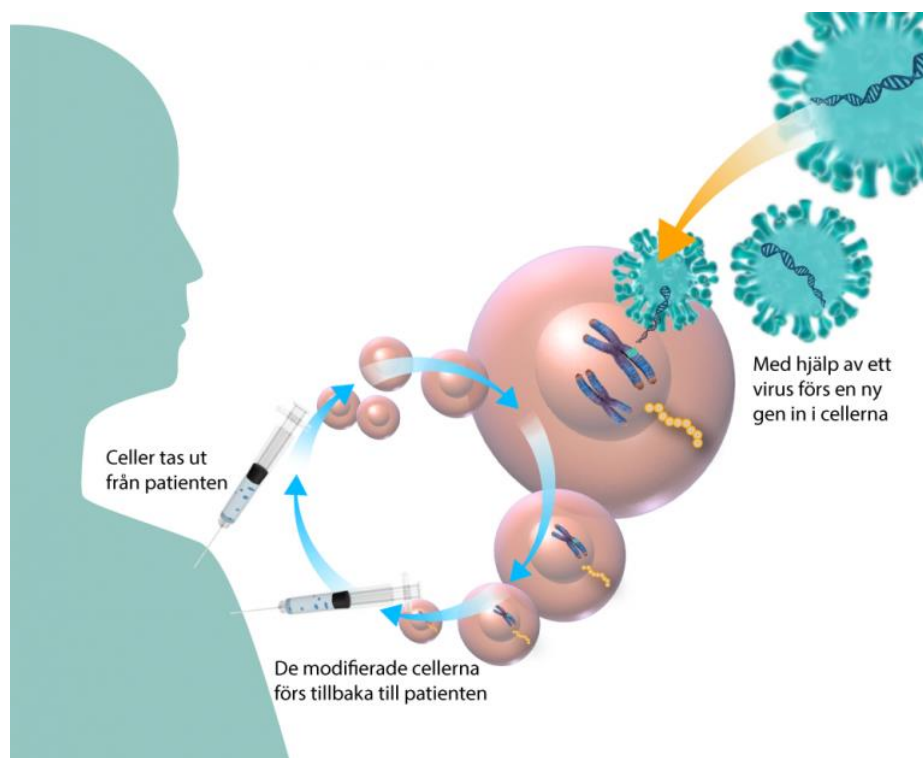


Bild 15. Vid majoriteten av de genterapier som används så isoleras målceller från patienten, förändras genetiskt i ett laboratorium och återförs som behandling.

5.1 Två nya genterapier godkända inom EU under 2022

I april 2022 godkände EU-kommissionen genterapin Breyanzi för behandling av tre varianter av cancer i lymfsystemet hos vuxna: diffust B-cellslymfom, follikulärt lymfom grad 3B och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom. Genterapin kan ges för återfallsbenägen cancer som inte svarar på två eller fler andra former av behandlingar. Breyanzi är en CAR-T-cellterapi, som innebär att patientens egna immunceller (T-celler) modifieras genetiskt för att bekämpa cancer.⁸⁷

I november 2022 godkände EU-kommissionen Roctavian för behandling av hemofili A, som är en form av blödarsjuka. Orsaken till hemofili A är en mutation i genen F8 som leder till en brist av koagulationsfaktor 8. Utan koagulationsfaktorer avstannar inte blödningar och minsta sår kan bli livshotande utan förebyggande behandling. Tack vara en svensk upptäckt 1956 så behandlas hemofili-patienter i många länder med ersättningsterapi från tidig ålder. Det innebär att patienten får injektioner med de koagulationsfaktorer som saknas, vissa patienter behöver injektioner varje vecka. Behandlingen innebär att en ny F8-gen förs in i patientens leverceller med hjälp av en virusvektor. En fas-3 studie av läkemedlet som inkluderade 132 patienter med svår hemofili A visar att cirka ett år efter genterapin hade trettioåtta procent normala nivåer av koagulationsfaktor 8, hälften hade stigande men fortfarande låga nivåer (mild hemofili) och för resterande patienter (sexton procent) hade behandlingen ingen effekt. Två år efter behandlingen behövde nittiofem procent av patienterna (128 av 134) ingen behandling med koagulationsfaktorer.⁸⁸

Tabell 1. Godkända genterapier inom EU och vilka som rådet för nya tekniker (NT- rådet) rekommenderar regionerna i Sverige att använda.

Sjukdom	Läkemedel	År för EU-godkännande	Rekommenderad av NT-rådet?
Hyperlipoproteinemi typ 1 (fettomsättningsrubbning)	Glybera (tillverkas inte längre)	2012	
Melanom (cancer)	Imlygic (modifierat virus)	2015	
ADA-SCID (immunbristsjukdom)	Strimvelis	2016	utreds
Akut lymfatisk leukemi och diffust storcelligt B-cellslymfom (cancer)	Kymirah (CAR-T)	2018	Ja för behandling av leukemi hos barn och unga
Hereditär retinal dystrofi (ärfelig blindhet)	Luxturna	2018	Ja
Storcelligt B-cellslymfom (cancer)	Yescarta (CAR-T)	2018	Ja
Beta-thalassemia (hemoglobinsjukdom)	Zynteglo	2019	Nej
Spinal muskeldystrofi (neuromuskulär sjukdom)	Zolgensma	2020	Ja, för små barn med typ 1 SMA och viss genetik
Metakromatisk leukodystrofi (ämneseomsättningssjukdom)	Libmeldy	2020	Ja
Mantelcellslymfom (cancer)	Tescartus (CAR-T)	2020	Ja
Cerebral adrenoleukodystrofi (hjärnsjukdom)	Skysona	2021	
Multipelt myelom (cancer)	Abecma (CAR-T)	2021	utreds
Hodkins lymfom (cancer)	Breyanzi (CAR-T)	2022	utreds
Hemofili A (blödarsjuka)	Roctavian	2022	utreds

5.2 Genterapier som cancerbehandling

Vid en cancerbehandling är målet att döda cancerceller samtidigt som friska celler skonas. Vårt eget immunsystem är en utmärkt utgångspunkt för detta eftersom immunsystemets T-celler kan skilja på friska och sjuka celler. Distinktionen sker med hjälp av receptorer i T-cellens membran. T-cellsreceptorer känner igen och reagerar på antigen, ett ämne som inte hör hemma i kroppen (Bild 16). En antigen kan komma från en infekterande bakterie eller ett virus, eller från kroppsegna celler som börjat bete sig konstigt. Ett exempel på celler som börjat bete sig konstigt är cancerceller som delar sig okontrollerat och muterar snabbt vilket ger upphov till nya proteiner som kallas för neo-antigen. När en T-cellsreceptor känner igen en neo-antigen så dödar T-cellen cancercellen och andra delar av immunsystemet aktiveras. Bland annat så tillverkas fler T-celler med receptorer som känner igen samma neo-antigen.

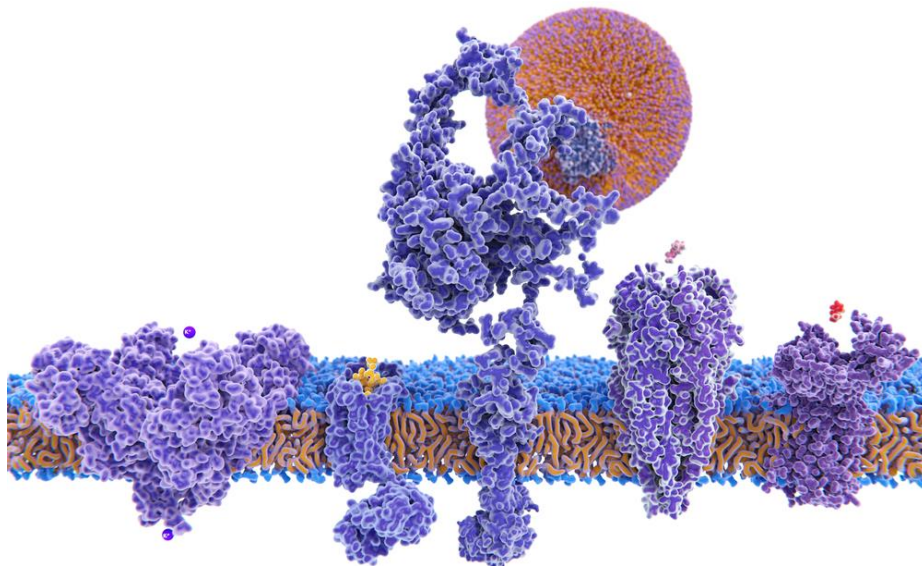


Bild 16. En T-cellsreceptor som binder antigen.

Trots att en respons från T-celler är kraftfull så är antalet T-celler oftast inte tillräckligt för att bekämpa cancer. T-cellernas förmåga att känna igen och döda cancerceller används i en typ av cancerbehandlingar som kallas cellulära immunterapier där behandlingsstrategin är att på olika sätt göra T-cellsresponsen mot cancerceller än mer kraftfull. Det enklaste sättet är att föröka upp patientens T-celler i ett laboratorium och sedan återföra som behandling. Mer avancerat är att förändra T-cellerna genetiskt så att de blir mer effektiva. I de fallen är immunterapi även en genterapi. En sorts immunterapi som använts i över tio år är CAR-T-cellerterapi där T-celler utrustas med en helt ny receptor som heter chimär antigenreceptor (CAR)(Bild 17). Majoriteten av de CAR-T-cellerterapi som är i kliniskt bruk är riktade mot B-celler som omvandlats till cancerceller vid olika former av leukemi och lymfom (blodcancer).

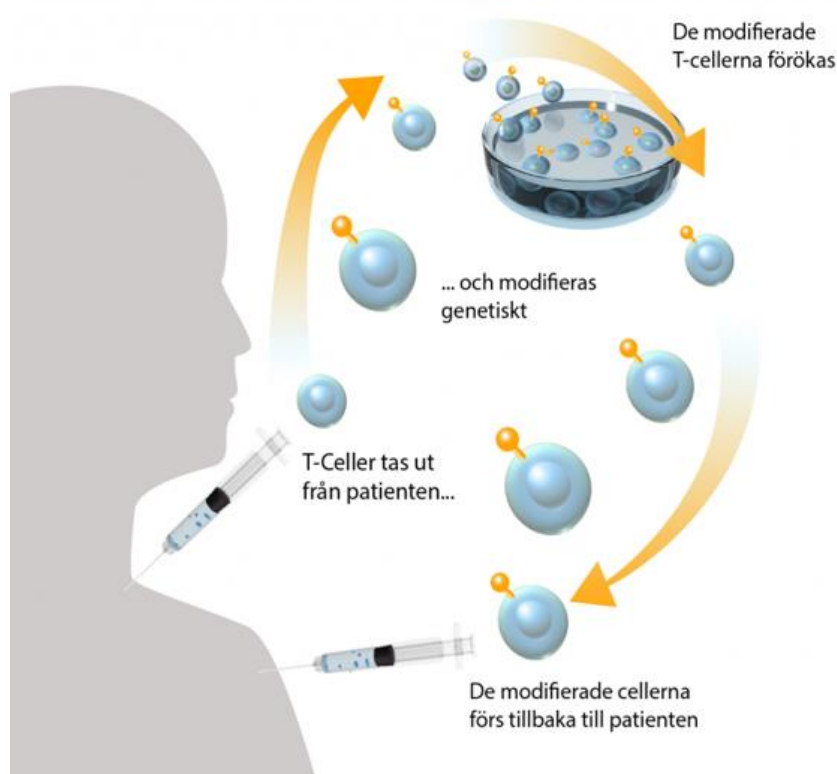


Bild 17. Vid den vanligaste formen av CAR-T-cellterapi modifieras patientens T-celler med en ny receptor på ytan (chimär antigenreceptor, CAR) som upptäcker och dödar cancerceller.

5.2.1 Fortfarande fria från cancer - tio år efter CAR-T-cellterapi

Det har nu gått mer än ett decennium sedan CAR-T-cellterapi började användas och deras långvariga behandlingseffekt kan på allvar utvärderas. Första gången den här typen av behandling testades var 2010 på två patienter med kronisk lymfatisk leukemi. Vid en uppföljning drygt tio år efter behandlingen var patienterna fortfarande fria från cancer (en av patienterna dog senare i covid-19). Forskarna kunde vid uppföljningen även konstatera att CAR-T-cellerna hade delat sig och fanns kvar i kroppen vilket innebär att patienterna har ett långvarigt skydd mot återfall.⁸⁹

5.2.2 Patienter med SLE hjälpta av CAR-T-cellterapi

Under 2022 visade forskare för första gången att en CAR-T-cellterapi kan ge positiv behandlingseffekt för en annan patientgrupp än de med cancer. Fem patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) fick CAR-T-celler som helt utplånade de B-celler som orsakade deras symtom. SLE kallas ibland bara för ”lupus” och orsakas av en felriktad attack från patientens eget immunsystem som leder till att patientens egna vävnad blir inflammerad. SLE är därför en autoimmun sjukdom och även systemisk eftersom i stort sätt vilket organsystem som helst kan drabbas. Bakom den felriktade attacken vid SLE står främst B-celler. De CAR-T-cellterapi som är i kliniskt bruk mot cancer riktar sig mot just B-celler, som även är ursprunget för olika former av leukemi och lymfom.

Av de fem SLE-patienter som var med i studien så hade samtligas tillstånd förbättrats tre månader efter de fått CAR-T-cellterapi och efter ett år behövde ingen längre någon annan form av behandling. CAR-T-cellerna hade effektivt utplånat de B-celler som låg bakom den felriktade attacken som gav de inflammatoriska symtomen.⁹⁰

5.2.3 Skräddarsydd cancerbehandling med CRISPR/Cas9

I en studie som publicerats i *Nature* har forskare utvecklat en form av immunterapi som är skräddarsydd för varje specifik cancerpatient. Sexton patienter med bröst-, lung- eller tjocktarmscancer deltog i studien.

I ett första steg tog forskarna reda på vilka neo-antigen som karaktäriserade varje patients tumör. Den informationen fick de genom att jämföra DNA från patientens blod med DNA från patientens tumör. I nästa steg matchades varje neo-antigen som identifierats i varje patients tumör mot ett digitalt bibliotek av T-cellsreceptorer. På så sätt kunde forskarna se vilka receptorer patienten skulle behöva för att T-cellerna skulle angripa tumören.

T-celler från varje patient isolerades därefter från ett blodprov och omprogrammerades med CRISPR/Cas9. Vid redigeringen stängdes de gener som kodar för T-cellernas befintliga receptorer av, samtidigt som nya fördes in. De redigerade T-cellerna förökades sedan upp och återfördes till patienten. Tidiga resultat visar att patienterna tolererar behandlingen väl och att de redigerade T-cellerna hittar fram till tumören, vilket är väldigt lovande. Forskarna har hittills kunnat se tumörminskning hos en patient som deltog i studien.⁹¹

Studien är så pass banbrytande att den fått ett snabbspår och har publicerats i en oredigerad och icke-granskad version. En uppdaterad granskad version är därför att vänta under 2023 som kommer att innehålla mer information om immunterapins behandlingseffekt. Anledningen till att studien anses särskilt intressant är dels att den skräddarsys med en helt ny metod där CRISPR/Cas9 ingår, och dels att det tidigare har varit svårt att utveckla immunterapier mot solida tumörer. CAR-T-cellterapi har exempelvis främst utvecklats för att behandla olika sorters blodcancer.

5.2.4 Första patienten som får basredigerade CAR-T-celler tillfrisknar

En engelsk tonårsflicka med cancer är den första patient i världen som fått en behandling med basredigerade CAR-T-celler. Flickans diagnosticerades i maj 2021 med T-cell akut lymfoblastisk leukemi (T-ALL) som varken svarade på cellgiftsbehandling eller benmärgstransplantation.⁹²

I den experimentella behandlingen har donerade T-celler använts. För att de ska bekämpa cancer effektivt har flera genetiska förändringar gjorts i T-cellernas genom. Dels har de fått en ny gen som kodar för CAR. Med CAR söker T-cellerna upp och dödar cancerceller. Vad som gör behandlingen till den första i sitt slag är att T-cellerna har trimmats ytterligare med hjälp av en genteknik som heter basredigering som utvecklades ur CRISPR/Cas9 för bara sex år sedan.

Basredigering spås en ljus framtid som verktyg för att utveckla just immun- och genterapier eftersom den i motsats till CRISPR/Cas9 inte klipper av DNA-strängen. När DNA-strängen går av är de genetiska förändringar som uppstår vid lagningen svåra att kontrollera och risken för oavsiktliga förändringar ökar. Basredigering förväntas därför vara säkrare att använda i kliniska syften. Med basredigering kan enskilda baser i DNA-sekvensen ändras. Det finns två olika basredigerare, en som ändrar ett adenin (A) till guanin (G), och en som ändrar ett cytosin (C) till ett tymin (T).

I de donerade T-cellerna stängdes generna för tre yt-protein av:

1. T-cellernas egna receptorer, för att de inte skulle uppfatta patienten som främmande och attackera andra celler i patienten än cancerceller
2. CD52 som är måltavlan för den cellgiftsbehandling som patienten samtidigt gick igenom. På så sätt skyddas de donerade T-cellerna.
3. CD7 som är måltavlan för den CAR som först in i cellerna. På så sätt attackerar inte de donerade T-cellerna "sig själva".

En månad efter att flickan fått behandlingen med basredigerade CAR-T-celler hade cancer dragit sig tillbaka så pass mycket att hon kunde få en ny benmärgstransplantation. Syftet var att kroppen skulle få hjälp att bygga upp ett immunsystem med nya friska T-celler. Vid tremånadersuppföljningen sågs inga spår efter cancer. Ytterligare nio patienter planeras ingå i den kliniska studie där den engelska flickan var patient nummer ett.

5.3 Genterapier baserade på terapeutisk gen i virusvektor

5.3.1 Genterapi bygger upp immunsystemet hos barn med Art-SCID

En ny genterapi har testats med mycket lovande resultat hos barn med en form av allvarlig immunbristsjukdom. Tio barn ingick i studien som publicerades i *The New England Journal of Medicine*. Sjukdomen heter Artemis-SCID och orsakas av mutationer i genen *DCLRE1C* som kodar för proteinet Artemis. SCID är en förkortning av engelskans *severe combined immunodeficiency disease*. Mutationerna i *DCLRE1C* leder till för låga nivåer av Artemis som behövs för att B- och T-celler, som är viktiga delar av immunsystemet, ska utvecklas.

Barn som föds med Artemis-SCID saknar alltså en stor del av sitt immunförsvar och är därför extremt infektiösa. Utan behandling överlever de sällan mer än några år. Den behandling som tidigare gett bäst resultat är benmärgstransplantation som i bästa fall bygger upp ett fungerande immunsystem med hjälp av donerade stamceller. En benmärgstransplantation måste utföras under den första månaden i barnets liv för att ge bäst resultat och med en perfekt matchad donator – gärna ett friskt syskon.

Strategin bakom den nya genterapin är att isolera stamceller från patienterna och föra in en funktionell *DCLRE1C*-gen. När stamcellerna återförs till patienten utvecklas de till immunceller och den nya genen kompenserar för den som är muterad. Med hjälp av genterapin kunde forskarna bakom studien bygga upp de delar av immunförsvaret som barnen tidigare saknade.

Efter 6–16 veckor kunde de se T-celler med den nya genen cirkulera i blodet hos patienterna. Sex av barnen kunde forskarna följa närmare under två år efter genterapi. Fem av dem hade normala nivåer av T-celler efter ungefär ett år, och fyra även normala nivåer av B-celler. Även om alla barn inte kunde följas upp närmare så mådde samtliga bra när studien publicerades i slutet av 2022 enligt vårdnadshavarna.⁹³

5.3.2 Ny väg att behandla dövhet med genterapi

I Sverige finns idag mellan 8000 och 10 000 barndomsdöva personer. Att vara barndomsdöv innebär att man antingen är född utan hörsel eller har förlorat hörseln innan man lärt sig tala. Hos ungefär åttio procent av barndomsdöva är hörselskadan genetiskt betingad och kan kopplas till någon gen som styr innerörats funktioner. När en sjukdomsorsakande gen är känd, öppnar det upp för möjligheten att utveckla en genterapi för behandling av sjukdomen.

Genetiskt betingad dövhet orsakas ofta av förändringar i innerörat vilket är en svåråtkomlig del av hörselorganet som är komplicerad att behandla. I innerörat finns den vätskefyllda hörselsnäckan och nerver som tillsammans ska omvandla ljudvågor till signaler som skickas till hjärnan. Ett läkemedel, till exempel en genterapi, som injiceras i blodet har svårt att nå fram till celler i innerörat.

I en studie som publicerats i *Nature Communications* visar forskare hur de med hjälp av kirurgi lyckats leverera en genterapi till innerörat hos apor. Vägen går genom ett membran på hörselsnäckans utsida som kallas det runda fönstret. Den gen som levererades till innerörat är en så kallad rapportör-gen. En sådan gen används eftersom forskarna lätt kan upptäcka om genen når fram och om cellerna uttrycker det protein som genen kodar. Två veckor efter ingreppet kunde forskarna se att leveransen av genen nått fram hos fyra av fem apor vars celler tillverkade det nya proteinet. Resultaten öppnar upp för möjligheten att utföra behandlingen på människor i klinisk prövning och att på sikt kunna behandla ärftlig dövhet med genterapi.⁹⁴

5.3.3 Gel med genterapi skyndar på sår läkningen hos fjärilsbarn

De kallas för fjärilsbarn, de barn som föds med hud så spröd och tunn som fjärilsvingar. Minsta beröring kan leda till sår som riskerar att infekteras och aldrig läka. I en studie som publicerats i *Nature Medicine* har forskare lyckats förbättra hudens förmåga att läka med hjälp av en ny genterapi i gelform som stryks över huden. Fjärilsbarnen har någon form av *epidermolysis bullosa* som är ett samlingsnamn för ett trettiotal sjukdomar. *Epidermolysis* är grekiska och betyder avlossning av överhuden och *bullosa* betyder blåsbildande. Huden består normalt av flera lager hudceller som är hårt förankrade i varandra med mikroskopiska trådar som byggs upp av olika proteiner. Mutationer som leder till förändringar i någon av de här proteinerna kan leda till att cellerna lossar från varandra, huden blir spröd och vätskefyllda blåsor uppstår.

I studien ingick nio patienter med mutationer i den gen som kodar för ett av trådproteinerna, collagen XII. Mutationerna leder till att collagen XII inte tillverkas. Varannan till var tredje dag under tjugofem dagar fick patienterna en genterapi i form av en gel utstruken över sina sår. Gelen innehöll en funktionell kopia av collagen XII-genen som transporterades in i hudcellerna med en virusvektor.

Hos alla patienter utom en läkte de flesta sår inom tre månader. För den sista patienten krävdes två omgångar av behandlingen. Hos patienter som fick en placebo-gel läkte såren ibland men öppnades igen. Enligt forskarna så botar inte behandlingen sjukdomen utan den måste upprepas. Det beror på att gelen inte tar sig igenom alla hudlager och att nya hudceller, som inte har en funktionell kopia av collagen XII-genen, bildas hela tiden. Eftersom den största bördan för patienterna oftast är just de svårläkta såren, så har behandlingen stor potential att erbjuda patienterna lindring och en ökad livskvalitet.^{95,96}

5.3.4 Genterapi dämpar epileptiska anfall i möss

Epilepsi karaktäriseras av en hyperaktivitet hos vissa nervceller i hjärnan som utlöser epileptiska anfall som går över efter några minuter. I en studie som publicerades i *Science* har forskare utvecklat en ny genterapi som dämpar de hyperaktiva nervcellerna. Genterapin har ännu inte testats i människor men ger en positiv behandlingseffekt hos epileptiska möss. Det är svårt att utveckla genterapier för behandling av neuropsykiatriska sjukdomar som utgår från vissa, men inte alla, nervceller i hjärnan. Problemet har varit att de celler som inte är hyperaktiva också utsätts för behandlingen, vilket kan ge oavsiktliga effekter på den kognitiva förmågan.

I studien beskriver forskarna hur de lyckats föra in en ny gen i nervcellerna som bara slås på i hyperaktiva celler. Det beror på att genen styrs av en promotor som är känslig för en ökad elektrisk spänning. När cellerna ”lugnat sig” slås genen av igen. Genen som förs in kodar för en spänningssensitiv kaliumkanal som sitter i nervcellernas membran. Kanalen är ansvarig för att återställa den elektriska spänningsskillnaden mellan nervcellernas ut- och insida efter att en nervimpuls passerat. Hos de möss som fått genterapin minskade antalet spontana epileptiska anfall med åttio procent, och behandlingen gav inte några negativa effekter på den kognitiva förmågan. Om den nya behandlingsstrategin som presenteras i studien visar sig fungera även för människor, skulle det öppna upp för nya behandlingar. Idag blir var tredje patient med epilepsi inte hjälpt av tillgängliga behandlingar. Strategin skulle också kunna bli aktuell för behandling av andra neuropsykiatriska sjukdomar där bara en del av hjärnans nervceller är inblandade, till exempel schizofreni och Parkinsons sjukdom.^{97,98}

5.3.5 Två patienter med muskelatrofi avlidna efter genterapi

Genterapin Zolgensma godkändes inom EU 2020 och ett år tidigare i USA. Behandlingen är utvecklad för barn diagnostiserade med spinal muskelatrofi typ 1, som utan behandling avlider innan två års ålder. I de studier som ligger till grund för marknadsgodkännandena överlevde alla patienter och de utvecklas i stort sett normalt beträffande motorik. Idag har ungefär 2 300 patienter runt om i världen mottagit genterapin. En allvarlig biverkan som registrerats i samband med genterapier är en oönskad immunrespons följt av organsvikt. Trots ansträngningar att göra virusvektorer helt säkra så händer det att patientens immunsystem aktiveras som om det vore ett ”vanligt” virus. Under 2022 kom beskedet att två unga patienter avlidit i akut leversvikt efter att de behandlats med Zolgensma. Orsakerna kring dödsfallen utreds men eftersom tusentals barn tillfrisknat från denna annars dödliga sjukdom så fortsätts behandlingen ges.⁹⁹

5.3.6 Unik uppföljning av genterapi mot immunbristsjukdom

Eftersom genterapier inte funnits så länge så saknas studier om deras långsiktiga behandlingseffekt. I en studie som publicerats i *Nature Medicine* rapporterar en grupp forskare om åtta patienter med Wiskott-Aldrich syndrom som fick genterapi för mellan fyra och nio år sedan. Uppföljningen innehåller detaljerad information om ett förbättrat hälsotillstånd och att inga allvarliga biverkningar uppstått.

Wiskott-Aldrich syndrom är en ärftlig immunbristsjukdom som förekommer nästan uteslutande hos pojkar. Det beror på att genen WAS, som orsakar sjukdomen, finns på X-kromosomen och flickor har ofta en kompenserande genvariant på sin andra X-kromosom. Pojkar med Wiskott-Aldrich syndrom är infektionskänsliga samt får lätt blödningar och allergier och en högre risk för cancer. De mutationer i WAS som kopplats till sjukdomen leder till att inget, eller för lite, WAS-protein bildas. Det i sin tur stör en rad funktioner i immunsystemets celler. Sjukdomen är allvarlig men en tidig stamcellsbehandling tidigt i livet med celler från en väl matchad donator kan hjälpa patienten mycket. Genterapin går ut på att en ny ”frisk” WAS-gen förs in i patientens celler med hjälp av en virusvektor, för att kompensera för den gen som orsakar sjukdom.

De åtta patienter som följts i upp till nio år har alla blivit hjälpta av genterapin. Alla har fortfarande genetiskt modifierade celler i blodet och i benmärgen med en korrekt genkopia av WAS, och normala nivåer av WAS-proteinet. Viktiga delar av immunförsvaret var fullt fungerande och ingen patient har drabbats av några livshotande infektioner, blödningar eller besvärats av eksem, vilket samtliga led av innan genterapin. Studien visar att genterapi kan vara ett alternativ för patienter med Wiskott-Aldrich syndrom som saknar donator. Genterapin är inte godkänd för användning.¹⁰⁰

5.4 Genomredigerande behandlingar

5.4.1 Positiv effekt av CRISPR-genterapi mot angioödem

I rapporten Genteknikens utveckling 2021 rapporterade vi om företaget *Intellia Therapeutics* som blev först i världen med att pröva en CRISPR/Cas9-baserad genterapi, direkt i blodet (*in vivo*) på patienter. Då handlade det om sjukdomen ärftlig transtyretinamyloidos som även kallas ”Skelleftesjukan” på grund av en högre förekomst av sjukdomen i norra Sverige. Anmärkningsvärt med genterapin var också att forskarna inte använde virusvektorer för att föra in CRISPR/Cas9 i celler utan lipida nanopartiklar som var designade att söka upp leverceller. Behandlingen gav önskad effekt och enligt företagets uppdateringar så håller den effekten i sig.¹⁰¹

Under 2022 prövade samma företag ännu en behandling *in vivo*, den här gången utvecklad för behandling av sjukdomen hereditärt angioödem. Personer med denna sjukdom får skov av smärtsamma svullnader i olika organ och vävnader, främst i huden och mag- och tarmkanalen. Den bakomliggande orsaken är att det tillverkas för mycket av proteinet bradykinin vilket leder till att små blodkärl läcker vätska till kringliggande vävnader.

Det protein som i sin tur driver på tillverkningen av bradykinin heter kallikrein. Strategin bakom behandlingen är att med CRISPR/Cas9 stänga av genen kallikrein B1 (*KLKB1*) som kodar för en föregångare till proteinet kallikrein och på så sätt hämma proteintillverkningen. CRISPR/Cas9 levererades återigen via blodet till leverceller med hjälp av en nanopartikel.

Behandlingen har getts i tre olika doseringar i tio patienter med hereditärt angioödem. Hos alla patienter minskade antalet skov såväl som koncentrationen av bradykinin i blodet. Hos den grupp som fick den högsta dosen minskade koncentrationen av bradykinin med nittiotvå procent. I samma grupp minskade antalet skov med sjuttioåtta procent. Inga patienter i studien drabbades av några allvarliga biverkningar och företaget kommer att testa behandlingen i fler patienter under 2023.¹⁰²

5.4.2 Bara ett fåtal blinda blir hjälpta av CRISPR-genterapi

En CRISPR-baserad genterapi som prövades för första gången i en klinisk studie under 2021 har nu satts på paus. Företaget EDITAS har utvecklat behandlingen för patienter med en form av ögonsjukdomen *retinitis pigmentosa* som orsakas en mutation i genen *CEP290*. Sjukdomen leder till en progressivt nedsatt syn eftersom mutationen i *CEP290* gör att syncellerna i näthinna förstörs. Strategin bakom genterapin är att ändra mutationen med hjälp av CRISPR/Cas9 som injiceras direkt till ögat (*in vivo*) för att nå syncellerna.

I rapporten Genteknikens utveckling 2021 beskrev vi hur den kliniska studien i ett tidigt skede såg lovande ut. En positiv behandlingseffekt kunde ses hos två av de sex patienter som hittills fått genterapin. De hade också fått en högre dos av genterapin. När studien utökades med fler patienter så ökades också dosen. Nu har totalt fjorton patienter fått genterapin men bara tre har på något sätt blivit hjälpta av behandlingen. Företaget har bestämt sig för att stoppa rekryteringen av fler personer till studien för att istället försöka förbättra produkten.¹⁰³

5.4.3 Mutation som leder till hjärtsvikt korrigeras i möss

Ärftliga former av hjärtsvikt har kopplats till mutationer i fler än trettio olika gener. På olika sätt bidrar mutationerna till en försvagad hjärtmuskel och en hög risk för hjärtsvikt. I en studie publicerad 2022 lyckades forskare korrigera olika sjukdomsorsakande mutationer i *RBM20* som är en av de gener som kan ligga bakom ärftlig hjärtsvikt. De använde två vidareutvecklingar från CRISPR/Cas9 som heter basredigering och prime-redigering. Gemensamt för de två teknikerna är att de kan användas för att redigera enskilda kvävebaser, till exempel ändra ett cytosin (C) till ett tymin T, utan att klippa av DNA-strängen. Det är en fördel eftersom risken för oavsiktliga mutationer ökar vid ett dubbelsträngsbrott. Experimenten utfördes i humana hjärtmuskelceller som odlats i ett laboratorium, och i möss. Med basredigering kunde forskarna korrigera en mutation i nittiotvå procent av alla celler i experimentet, och i fyrtio procent med tekniken prime-redigering. Basredigering, som hade en högre effektivitet, valdes ut för att prövas i möss som bar på en sjukdomsalstrande mutation i *RBM20*. Efter basredigeringen kunde forskarna se en ökad hjärtfunktion och ett ökat livsspann hos mössen. Studien visar att basredigering kan vara ett effektivt sätt att behandla vissa former av ärftlig hjärtsvikt.¹⁰⁴

5.4.4 Nässpray skickar CRISPR till hjärnan

De flesta läkemedel når inte fram till hjärnan vilket gör det svårt att behandla neurologiska sjukdomar. Med hjälp av en nässpray har forskare nu kunnat leverera en CRISPR-baserad genterapi till hjärnan via luktloben hos möss. Genterapin är utvecklad för behandling av den ärftliga sjukdomen mukopolysackaridos typ I (MPSI).

Hos personer med MPSI lagras långa kolhydratkedjor i kroppens organ. Inlagringarna skadar organen vilket leder till symtom som syn- och hörselnedsättning, muskelsvaghet, långsam tillväxt och vid de svåraste fallen även påverkan på hjärta och lungor, skelettförändringar och intellektuell funktionsnedsättning. De långa kolhydratkedjorna ska normalt brytas ner och återskapas hela tiden i en ständig förnyelseprocess. Hos personer med MPSI är processen i obalans eftersom de har för lite av det enzymet som ansvarar för nedbrytningen. Enzymbristen orsakas av en mutation i genen *IDUA*.

Ett sätt att komma runt hjärnans skyddsvägg

En typ av behandling är att tillföra det enzym som saknas vilket minskar inlagringarna i många organ. Problemet är att enzymet inte når fram till hjärnan på grund av blod-hjärnbarriären och behandlar därför inte sjukdomens påverkan på hjärnan. Blod-hjärnbarriären är en vägg av tätt sammankopplade blodkärl som skyddar hjärnan mot giftiga ämnen, men hindrar även läkemedel att passera vilket försvårar behandling av neurologiska sjukdomar.

Eftersom MPS1 orsakas av mutationer i en gen är den en bra kandidat att utveckla en genterapi för. I studien har forskarna utvecklat en genterapi som infogar en ny funktionell kopia av enzym-genen med hjälp av CRISPR/Cas9, och pröva den på möss. I tidigare försök har forskarna visat att deras genterapi minskar inlagringarna i kroppens alla organ hos möss med MPSI, utom just i hjärnan. I den nya studien har de hittat en väg fram och den går via nosen och luktloben till hjärnans celler.

Genterapi gav förbättrade kognitiva funktioner

Under trettio dagar gavs sprayen med CRISPR/Cas9 till möss. När halva tiden gått kunde forskarna se en ökad aktivitet av enzymet som mössen tidigare saknade och minskade inlagringar. Nivåerna av enzymet var fortfarande låga jämfört med den friska kontrollgruppen, men trots detta kunde forskarna efter några månader se en förbättrad kognitiv funktion hos de möss som fått genterapi. Beteendetester visade att mössen hade en högre motorisk aktivitet, var mer nyfikna och svarade bättre och snabbare på stimuli.¹⁰⁵

5.5 Xenotransplantation

I oktober 2022 väntade 753 personer i Sverige på ett nytt organ och 27 personer hann avlida mellan januari till september medan de väntade.¹⁰⁶ På grund av organbristen har forskare länge sneglat åt djurriket och undersökt om det går att använda organ, vävnader eller celler från djur vid transplantationer. Det kallas för xenotransplantation. Framför allt har grisar varit i fokus som potentiell donator eftersom de har liknande storlek på sina organ som oss. Inga försök med xenotransplantation utförs i Sverige i dagsläget, men i USA prövar forskare att transplantera organ från genetiskt modifierade grisar till ett fåtal människor som är döda i laglig bemärkelse (hjärndöda).

En utmaning vid transplantation är att hindra mottagarens immunförsvar att stöta bort det nya organet. Ju närmare släkt mottagare och donator är, desto bättre är förutsättningarna till att transplantationen lyckas. Vid xenotransplantation är donator och mottagare inte ens av samma art, och genteknik måste användas för att lura immunförsvaret. Gener som kodar för proteiner som triggar mottagarens immunförsvar kan till exempel stängas av och andra gener, med dämpande effekt på immunförsvaret, kan sättas in.

Statens medicinska råd (Smer) i Sverige har flaggat för att forskningen rör sig snabbt framåt och att intresset för xenotransplantation kan öka. Därför efterlyser Smer en samhällsdebatt gällande reglering, praxis och de etiska aspekterna kopplat till xenotransplantation.¹⁰⁷

5.5.1 Man överlevde två månader med grishjärta

I början av 2022 genomfördes den första xenotransplantation där det fanns en förhoppning om att mottagaren skulle överleva. Alla tidigare försök har gjorts med inramningen att mottagaren varit död i laglig bemärkelse. Mottagaren var en svårt hjärtsjuk 57-årig patient med livsuppehållande behandling och hjärtat kom från en genetiskt modifierad gris.

Operationen utfördes vid ett sjukhus i Maryland, USA, och såg till en början väldigt lyckad ut.¹⁰⁸ Patienten blev långsamt bättre och läkarna såg inga tecken på att organet stöttes bort. Efter 49 dagar ändrades tillståndet, hjärtat började fungera sämre och 60 dagar efter transplantationen avled patienten. I juli 2022 rapporterade forskargruppen att de fortfarande inte vet exakt vad som orsakade mannens död. De har fortsatt att utreda och sammanfattar att det troligen rör sig om en komplex kedja av händelser som ledde fram till att hjärtat slutade fungera. Bland annat fann de spår av virus i transplantatet, men inga tecken på infektion. Trots att patienten avled är studien en milstolpe för medicinsk forskning eftersom grishjärtat ändå fungerade så pass länge.¹⁰⁹

6 Paleogenomik

6.1 Nobelpris till svensk pionjär inom paleogenomik

2022 års Nobelpris i fysiologi eller medicin tilldelades svensken Svante Pääbo som är ledare för Max Planck institutet för evolutionär antropologi i Leipzig, Tyskland. Pääbos forskning har hjälpt till att grunden till paleogenomik, ett nytt forskningsområde som kombinerar arkeologi och genomik.

Först att sekvensbestämma utdöda människoarter

Ett av Pääbos stora bidrag till vetenskapen är att han lyckades kartlägga genomet från neandertalare. Kunskap om neandertalarnas genomsekvens ger en ökad kunskap dels om neandertalarnas historia, men också vår egen. Pääbo och hans forskargrupp fann till exempel genetiska bevis för att *Homo sapiens* och neandertalare fick barn tillsammans under de cirka tiotusen år som arterna samexisterade i Eurasien.

Pääbo var också med och identifierade en tidigare okänd utdöd människoart som fick namnet denisovamänniskan (*Denisova homini*). Namnet kommer från den högt belägna grotta i södra Sibirien där benrester från arten hittades. På grund av den kalla och syrefattiga platsen hade benresterna bevarats ovanligt väl. Även i fallet med denisovamänniskan finns bevis för att vår egen art fått gemensam avkomma och därmed ett genetiskt utbyte med en nu utdöd människoart. Till exempel fanns i denisovamänniskans genom en speciell variant av genen *EPAS1* som underlättar syreupptagning vid hög höjd, och troligen möjliggjorde att de kunde leva högt uppe i bergen. Samma genvariant är idag vanlig hos människor från Tibet.

Metodutvecklare som hamnat rätt i tiden

Pääbo har utvecklat och förfinat de tekniker som används för att isolera och analysera forntida DNA. Svårigheten ligger i att det DNA som finns kvar i gamla benrester är fragmenterat och kontaminerat med till exempel bakterie-DNA och DNA från de nutida människor som hanterat benbiten. Pääbos vetenskapliga framgångar har fått hjälp på traven av det senaste decenniets snabba utveckling av sekvenseringsmetoder. Hans forskning har varit helt avgörande för andra evolutionsforskarens arbete runt om i världen, där sekvensering av gammalt DNA nu är mer eller mindre rutin. Men det viktigaste bidraget av Pääbos forskning är kanske de fördjupade insikter de ger oss som ändrat på hur vi ser på vår egen arts utveckling.^{110–113}

6.2 Miljö-DNA öppnar fönster till historiskt ekosystem

En grupp forskare har rekonstruerat delar av ett två miljoner år gammalt ekosystem ur DNA som isolerats ur sediment.^{114,115} Platsen är norra Grönland och sedimentet kommer från en hundra meter djup depå längst in i en fjord. Från DNA-sekvenserna som forskarna lyckats isolera och analysera, träder en lummig skog av björk, poppel och tuja fram. Skogen beboddes av harar, lämlar, renar och mammutar och i havet intill levde bland annat hästskokrabba och grönalger. Något motsvarande ekosystem finns inte på jorden idag.

Rekordgammalt DNA sekvenserades

Forskarna har analyserat miljö-DNA som inte kommer från en enskild organism utan från de spår som alla organismer lämnar efter sig i en miljö. Totalt fanns i sedimentet DNA-spår från flera hundra arter av både växter och djur. Studien är anmärkningsvärd bland annat eftersom så gammalt DNA aldrig tidigare isolerats och analyserats. Avgörande för att det rekordet skulle slås är själva platsen för provtagningen där både is och mineral i depån har skyddat DNAt. Vissa mineral, till exempel kvarts, har nämligen en yt-laddning som visat sig skydda DNA från nedbrytning. Genom att ”skala av” DNA från de här mineralerna kunde forskarna pussla ihop sekvenserna och jämföra med DNA från nu levande arter.

Förutom den tekniska bedriften har forskarna bakom studien genererat ny kunskap om vilka arter som historiskt funnits i Arktis. Tidigare visste man till exempel inte att mammutar levt så långt norrut, och det enda fossila spåret av ett ryggradsdjur kom från en hare (Bild 18). Att ett så frodigt ekosystem fanns för två miljoner år sedan visar att inte hela Grönland täcktes av is vid den här tiden. Man uppskattar att medeltemperaturen här var hela 10 grader varmare än idag. Studien kan därmed leda till att starten för den epok som kallas Pleistocen, som kännetecknas av perioder då den norra delen av jordklotet täcktes av is, flyttas fram.



Bild 18. I det rekonstruerade Arktiska ekosystemet levde mammut.

7 Teknikutveckling

Inom gentekniken är det stort fokus på CRISPR-teknologin som under ett decennium använts till att förändra DNA-sekvensen i olika organismers genom. CRISPR/Cas9 består av enzymet Cas9 och ett guide-RNA som söker upp och binder till den DNA-sekvens som Cas9 ska klippa upp (Bild 19). Skadat DNA känns sedan igen av cellens reparationssystem som går in och lagar den. Ofta uppstår då en mindre genetisk förändring, en eller ett fåtal baser läggs till eller tas bort. Tack vare guide-RNA:t så uppstår förändringen på en förutbestämd plats i genomet. Det kallas därför en riktad mutation, men precis hur mutationen ser ut blir slumpartat.

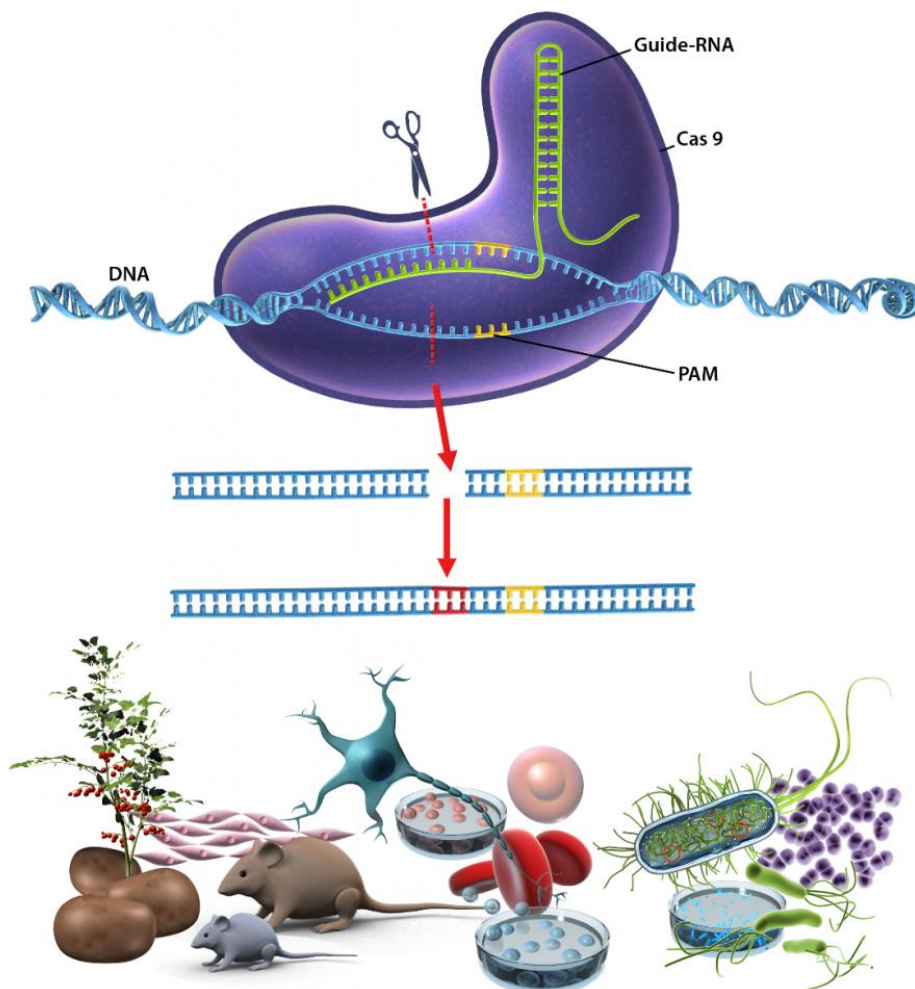


Bild 19. CRISPR/Cas9 används för att ändra DNA-sekvensen i eukaryota celler. Det består av ett Cas9-enzym som klipper itu DNA och ett guide-RNA som basparar med den öppnade DNA-spiralen och därmed ger enzymet dess förmåga att agera på specifika platser i genomet. Enzymet triggas att öppna upp DNA när det känner igen en liten DNA-sekvens om tre baser som kallas PAM (från engelskans *protospacer adjacent motif*).

CRISPR utvecklas vidare

CRISPR-teknologin är under ständig och snabb utveckling. Ett fokus är att göra verktyget mer precist, för att bestämma hur den riktade mutationen ska se ut. Till exempel om en bas ska ändras från ett A till ett G, eller liknande. För att göra det har forskare desarmerat Cas9-enzymet så det inte längre fungerar som ett nukleas som klipper upp DNAt. I stället används det för att transportera dit andra enzym som är sammankopplade med Cas9, och som ändrar en specifik bas. Det här är så kallad basredigering, vilket alltså enbart använder CRISPR-komplexets förmåga att hitta till en specifik sekvens i genomet.¹¹⁶ På liknande sätt kan det desarmerade Cas9-enzymet föra med sig kemiska föreningar, till exempel metylgrupper, som kopplas på DNA-sekvensen och ändrar geners aktivitet. Ytterligare en utveckling av CRISPR-teknologin är så kallad *prime editing*. Där klipper Cas9 upp bara den ena strängen och ett förlängt guide-RNA fungerar som en mall för lagningen.¹¹⁷

Nya Cas-enzym och transportmedel

Ett annat fokus är att expandera verktygslådan av genomredigeringsverktyg genom att leta efter alternativa Cas-enzym i andra bakterier eller arkeer än i *Streptococcus pyogenes* som Cas9 kommer från. Nyligen identifierades också CRISPR/Cas-system i bakterievirus, inklusive ett mycket kompakt Cas-enzym som man fick att fungera i både växtceller och humana celler.¹¹⁸ Ytterligare ett fokus är på att finna nya tekniker för att transportera in CRISPR-komplexet i celler, och i rätt målceller om det ska användas *in vivo*. Det här kan ofta vara en begränsande faktor, och mycket forskning är därför inriktat på detta. Ett exempel på ett nytt sätt är att använda nanopartiklar för att föra in CRISPR/Cas9 i växtceller¹¹⁹, och i humana celler som genterapi.¹²⁰

Fler DNA-sekvenser, fler möjligheter

För att fullt ut kunna använda CRISPR/Cas-teknologin krävs förstås också detaljerad information om genomsekvenser, och genfunktion. Utan den kunskapen är verktygen oanvändbart. Ett initiativ för att sekvensera genom av olika arter är Kinas 10 000-*Plant Genomes Project* som löpt mellan 2017-2022, och är en del av *Earth BioGenome Project*, med målet att få sekvensdata från 1,5 miljoner eukaryota arter.¹²¹ Nyligen sjösattes också the *African BioGenome Project*, som syftar till bevarande av biodiversitet i Afrika.¹²² I England pågår 100 000 Genomes Project, som sekvenserat genomen från patienter med sällsynta sjukdomar eller cancer, vilka nu analyseras.¹²³ Det humana genomet i sin helhet publicerades också under 2022, drygt tjugo år efter första utkastet.

Nedan presenteras ett urval av vetenskapliga studier, som belyser teknikutveckling inom genteknikområdet från 2022.

7.1 Ett nytt CRISPR-verktyg för att klistra in gener

Förutom att ”rikta mutationer”, kan CRISPR/Cas9 användas till att föra in korta DNA-sekvenser i genomet. Längre DNA-sekvenser, som till exempel en hel gen, har visat sig vara mycket svårare. I en studie som publicerats i *Nature Biotechnology* har forskare lånat in ett virus-enzym för att med CRISPR/Cas9 åstadkomma just detta. De kallar metoden PASTE som står för engelskans *programmable addition via site-specific targeting elements*.^{124,125}

Det virus-enzym som används i PASTE heter serin-integras. Enzymet används av viruset för att klistra in virus-gener i genomet hos den cell som det infekterar. På så sätt kidnappas cellens proteinfabrik och cellen börjar tillverka proteiner som viruset behöver för att spridas vidare. I gentekniska applikationer kan man få enzymet att i stället klistra in den gen man själv önskar. Serin-integras har sina favoritställen i genomet, som utgörs av knappt femtio baser långa DNA-sekvenser, där det klistrar in nytt DNA. Med PASTE-metoden, som utförs i två steg, har forskarna kombinerat egenskaperna hos serin-integras och CRISPR/Cas9.

Först söker CRISPR/Cas9 upp den specifika plats i genomet där forskarna vill klistra in en ny gen. En modifierad form av Cas9 som kallas *Cas9-nickase* och som bara klipper upp den ena DNA-strängen används. Det minskar risken för oavsiktliga förändringar. *Cas9-nickase* klipper och cellen lagar skadan med hjälp av en mall som är den femtio baspar långa DNA-sekvens som serine-integras kan binda till. Ytterligare ett enzym som heter omvänt transkriptas ser till så att även den andra DNA-strängen får samma förändring som den första. I nästa steg utför serine-integras sitt jobb, söker upp bindningsstället och klistrar in genen.

Forskarna rapporterar i studien hur de lyckats integrera tretton olika gener på nio specifika ställen i genomet i celler som odlats på lab. Resultaten visade att PASTE var effektivt och att användningen av *Cas9-nickase* gav färre antal oavsiktliga förändringar än om Cas9 använts. Studien är viktig eftersom det breddar CRISPR/Cas9:s användbarhet samtidigt som tekniken blir säkrare.

7.2 Justering av genuttryck med CRISPR

En av alla utvecklingar av CRISPR/Cas9 som är på framfart är olika metoder för epi-genomredigering. Till skillnad från genomredigering så sker då inga förändringar av själva DNA-sekvensen. I stället ändras de kemiska föreningar som är kopplade till DNA-sekvensen, så kallade epigenetiska faktorer. De styr hur tillgängligt DNA:t är och därmed hur aktivt en gen kan läsas av. Redigeringen blir inte permanent som vid genomredigering och epi-genomredigering kan därför vara ett mer dynamiskt verktyg att använda till exempel inom medicinsk behandling.

Begreppet epigenetik kommer från *epi* som på grekiska betyder ”på” eller ”över”, alltså ”över genetiken”, och ett epigenom är det mönster av kemiska föreningar som finns i ett individuellt genom. Den vanligaste epigenetiska förändringen är att en metylgrupp fäster vid starten av en gen och blockerar att den uttrycks. Om metylgruppen släpper så aktiveras genen igen.

Andra epigenetiska förändringar påverkar i stället de histonproteiner som DNA-strängen ligger upprullad på och gör generna i den regionen mer eller mindre tillgängliga för transkription (Bild 20). Signaler både utifrån och inifrån cellen påverkar de epigenetiska faktorerna vilket innebär att genuttrycket i en cell inte är konstant utan regleras hela tiden beroende på vad cellen behöver.

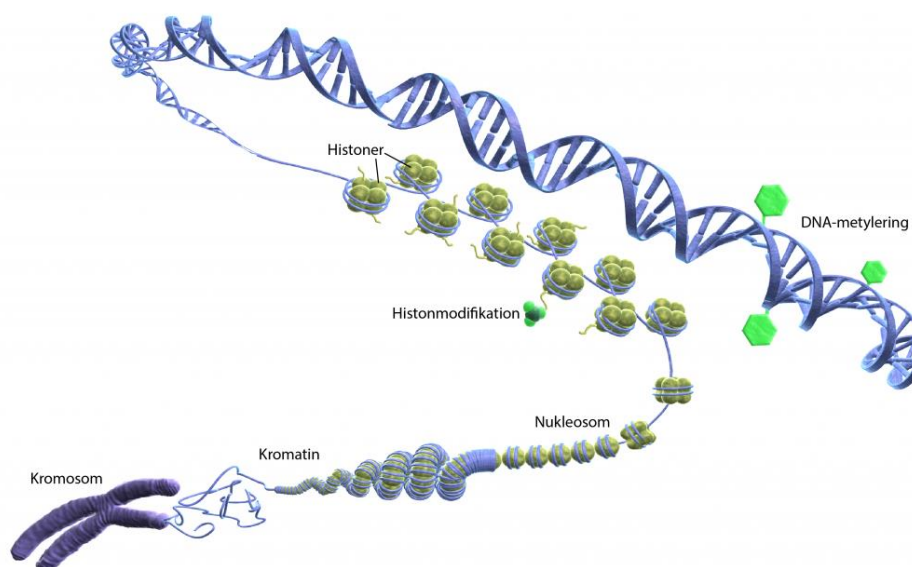


Bild 20. Två exempel på epigenetiska förändringar är DNA-metyleringar som minskar uttrycket av en gen, och histonmodifieringar som gör gener mer eller mindre tillgängliga för att läsas av och uttryckas.

Geners aktivitet kan styras med CRISPR-teknik

När gensaxen CRISPR/Cas9 används till epi-genomredigering har själva saxen, Cas9 stängts av. På så vis använder man enbart den målsökande förmåga som CRISPR/Cas9 har via sitt guide-RNA. Hos ett verktyg som kallas för *CRISPRoff* kopplas ett annat protein till CRISPR/Cas9. Det proteinet fäster en metylgrupp i början av en gen och stänger av den. Samma forskargrupp som ligger bakom *CRISPRoff* har utvecklat *CRISPRon* som med hjälp av ett enzym fäst till CRISPR/Cas9 klipper bort metylgruppen igen. Verktögen har använts i olika cellinjer.¹²⁶

Epi-genomredigering har även utförts i musmodeller i olika studier. Bland annat har en forskargrupp ökat uttrycket av genen *SCN1A* som är kopplad till en allvarlig form av epilepsi. Det ökade uttrycket ledde till att mössens epileptiska anfall minskade.¹²⁷ En annan forskargrupp försöker hitta ett alternativ till användningen av smärtstillande opioider och visade hur de kunde behandla kronisk smärta genom att stänga av genen *SCN9A*.¹²⁸ I de här studierna fördes DNA som kodar för de olika komponenterna för epi-genomredigeringen in i musens celler med hjälp av virusvektorer.

Svårighet med transport och långvarig effekt

Virusvektorer är virus som avväpnats och inte kan spridas, men har kvar förmågan att ta sig in i, och infektera celler. Samma virusvektorer används till exempel för att få in en genterapiprodukt i celler. Ett problem är att virusvektorerna ibland kan trigga en immunrespons. Det DNA som kodar för de olika komponenter som behövs för epi-genomredigeringen, och som ska föras in i cellen, bryts också gradvis ner vilket inte är optimalt. Man vill att de ska följa med när cellerna delar på sig för att få en långvarig effekt.

Ett annat sätt att föra in verktyget är att använda lipida nanopartiklar som är små fettdroppar som kan ta sig in i celler. Istället för att föra in DNA som kodar för de olika komponenter som behövs för epi-genomredigeringen kan man också föra in informationen i form av mRNA. Det är visserligen en mer kortlivad molekyl men den riskerar inte att reta immunsystemet på samma sätt. Att föra in mRNA i lipida nanopartiklar är en metod som fått ett enormt genomslag de senaste åren då två miljoner människor fått ett Covid-19 vaccin som baseras på den här tekniken. En forskargrupp visade att de med samma metod kunde föra in epi-genomredigerande verktyg i celler hos möss med förhöjda värden av det hälsovådliga LDL-kolesterolet. Epi-genomredigeringen dämpade uttrycket av genen *Pcsk9* vilket ledde till att kolesterolvärdena normaliserades och hölls så under åtminstone 180 dagar.¹²⁹

Epi-genomredigering kan även användas för att reglera flera gener samtidigt vilket är intressant bland annat eftersom de flesta genetiska sjukdomar orsakas av förändringar i flera gener. Att kunna justera uttrycket av en gen är också en fördel när en sjukdom orsakas av till exempel för mycket av ett protein, men där total avsaknad av proteinet också skulle vara skadligt. Epi-genomredigering är i stadiet då det prövas i djurmodeller, främst möss och råttor. Trots lovande resultat från djurstudier behöver metoderna trimmas ytterligare för att vara säkra och effektiva innan det prövas på människor i kliniska studier.

7.3 Hela människans genom kartlagt

Under 2022 dechiffrerade forskare äntligen människans hela genetiska kod. Varenda kvävebas i genomet är nu kartlagt och den digitala DNA-sekvensen finns tillgänglig i öppna databaser. Arbetet delades upp i sju olika vetenskapliga artiklar som publicerades i *Science* och *Nature Technology*. För drygt tjugo år sedan, år 2000, kom det första utkastet, som täckte in nittio procent av genomsekvensen, men även om mer och mer sekvenserats över tid har några procent av DNA-sekvensen saknats fram till nu. Anledningen är bland annat att sekvenseringsteknik och analysmetoder tidigare inte varit tillräckligt sofistikerade – men nu är de det. De delar av genomet som varit svårt att kartlägga består bland annat av repetitiva sekvenser som inte kodar för något protein och som finns i kromosomernas ändar. Även de så kallade centromerna, den punkt där kromosomer i ett kromosompar kopplas ihop inför varje celledelning, är nu helt kartlagda liksom 3 604 nya gener. Människans hela DNA-sekvens utgör en mycket viktig resurs för forskare, inte minst för biomedicinsk forskning.^{130–137}

8 Miljöbalkens påverkan på forskning och utveckling

Forskning och utveckling inom genteknikområdet genomgår nu en mycket snabb utveckling. Ett stort steg har tagits i och med att genomredigeringsverktyget CRISPR/Cas9 ger möjlighet att med relativ enkelhet kunna gå in i en människors, djurs och växters DNA och där precis redigera DNA-sekvensen. Det kan ge avgörande framsteg inom medicin och jordbruksforskning. Beroende på hur genomredigeringen görs kan genförändringarna bli likvärdiga med de som uppstår under slumpmässig mutagenes som används vid växtförädling. Slumpmässig mutagenes undantas i EU:s GMO-lagstiftning och i miljöbalken, samtidigt som genomredigering, vilket idag inte undantas, bedöms ha lägre risk för oönskade förändringar.

I en tid av klimatförändringar noterar olika aktörer, inklusive EU-kommissionen och FN:s livsmedels och jordbruksorganisation FAO, att genomredigering har potential att spela en viktig roll i jordbrukets omställning för en fortsatt god avkastning men med lägre klimatavtryck. EU:s GMO-lagstiftning bedöms dock inte vara adekvat för att hantera nya genomiska tekniker, enligt EU-kommissionens studie från 2021 och enligt svar på ett publikt hörande av EU:s medborgare som ägde rum 2022. Därför ser nu EU-kommissionen över GMO-lagstiftningen med avseende på nya genomiska tekniker, och ett lagförslag förväntas presenteras innan sommaren 2023.

Nedan presenteras en översikt av lagstiftningen på området och hur svensk forskning och utveckling påverkas. Fokus i översikten är på växter eftersom det är GMO-lagstiftningen runt användningen av nya genomiska tekniker på växter som EU-kommissionen ser över.

8.1 Ett EU-direktiv från 2001 styr hanteringen av genetiskt modifierade organismer

I Sverige regleras hanteringen av genetiskt modifierade organismer dels via Miljöbalken (1998:808), kap 13, och dels av svensk förordning 2002:1086 om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.^{138,139} Här implementeras EU:s direktiv 2001/18/EG (ibland kallad GMO-lagstiftningen) som reglerar hanteringen av genetiskt modifierade organismer inom EU. Syftet med denna lagstiftning är att säkerställa att användningen av genteknik är säker både för miljön och för människors och djurs hälsa. Direktivet utarbetades under 90-talet och trädde i kraft 2001.

I EU-direktivet, och i miljöbalken, definieras en genetiskt modifierad organism som:

”en organism, med undantag för människor, i vilken det genetiska materialet har ändrats på ett sådant sätt som inte sker naturligt genom parning eller naturlig rekombination.”

Definitionen omfattar fall där en gen från en organism flyttats in i en annan med det som ibland kallas rekombinant DNA-teknik (Bild 21). Exempel är en majs som bär en gen från *Bacillus thuringiensis* för resistens mot angripande fjärilslarver, eller en mus som i forskningssyfte bär en gen som får vissa organ att lysa grönt under fluorescerande ljus. Det kan också röra sig om virusvektorer och celler som modifierats för att användas inom genterapi. Också de fall där en gen från samma art eller från en korsningsbar art har flyttats in med genteknik täcks in av lagstiftningen, även om den genen skulle ha kunnat förts över på naturlig väg.

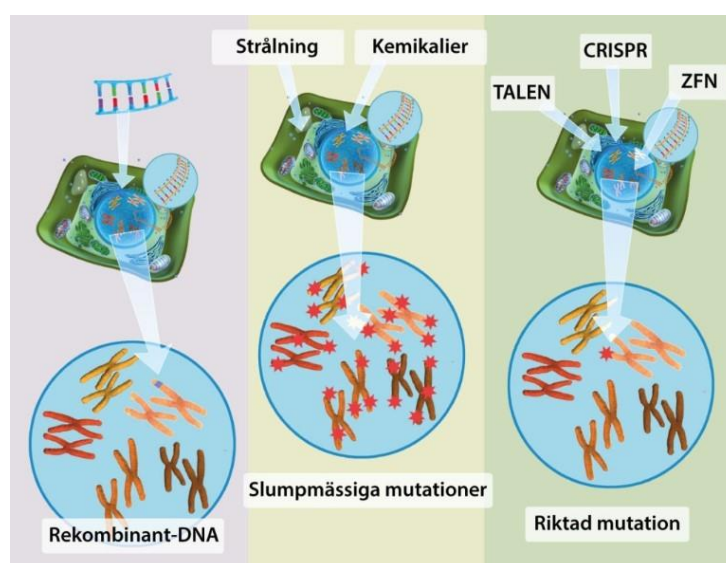


Bild 21. Tre olika typer av genetisk modifiering: rekombinant DNA-teknik, slumpmässig mutagenes och riktad mutagenes leder till en genetiskt modifierad organism, enligt EU-domstolens dom från 2018. Slumpmässig mutagenes undantas dock från GMO-lagstiftningen eftersom tekniken utvecklades före 2001, och därför anses ha en historia av säker användning. Det gör inte riktad mutagenes, trots att båda teknikerna kan ge identiska mutationer, om än med färre oönskade mutationer för riktad mutagenes.

Definitionen av en genetiskt modifierad organism omfattar också resultatet av slumpmässig mutagenes som induceras av kemikalier eller strålning med syftet att öka den genetiska variationen i växter (Bild 21), vilket EU:s domstol slog fast 2018 (mål C-528/16). Slumpmässig mutagenes har frekvent använts sedan 1930-talet inom växtförädlingen och metoden anses ha en lång historia av säker användning. I direktivet undantas därför organismer som modifierats med slumpmässig mutagenes. Också metoden att slå samman (fusera) växtceller, som genom traditionella förädlingsmetoder kan utbyta genetiskt material, är undantagen.¹⁴⁰

Idag har också nyare tekniker, som genomredigering, vilket ibland kallas riktad mutagenes, utvecklats (Bild 21). De ger ändringar i det genetiska materialet som inte behöver innebära att nytt DNA tillförts. Likt slumpmässig mutagenes omfattas resultatet av de nya genomiska teknikerna också av definitionen för en genetiskt modifierad organism.

Till skillnad från slumpmässig mutagenes är dock inte riktad mutagenes undantagen. Endast tekniker med lång historisk användning undantas. Gränsen för det går vid året för EU-direktivets tillkomst, 2001, vilket EU:s domstol slog fast 2018 (mål C-528/16). Det betyder alltså att slumpmässig mutagenes är undantaget men inte riktad mutagenes.

En inkludering av genomredigerade organismer som modifierats med genomredigerande tekniker och fått mindre förändringar i sitt DNA i GMO-lagstiftningen leder till problem med att följa lagstiftningen. Det beror på det krav på spårbarhet av en genetiskt modifierad organism som lagen föreskriver. I ett prov taget av en organism är det nämligen inte möjligt att detektera om en genetisk förändring kan ha uppstått spontant, som resultat av teknik som är undantagen i lagstiftningen eller som resultat av en genomredigering.

Det har medfört ett behov av att se över dagens GMO-lagstiftning. Också många länder utanför EU ser över sin nationella GMO-lagstiftning och hur man ska hantera genomredigering. Den översyn av GMO-lagstiftningen som nu sker när det gäller växter och vissa nya genomiska tekniker inom EU och i en del länder utanför EU, beskrivs lite senare i kapitlet.

8.2 Cartagena-protokollet - en internationell reglering av genetiskt modifierade organismer

Inom ramen för FN:s konvention om biologisk mångfald finns Cartagena-protokollet om biosäkerhet. Protokollet trädde i kraft 2003 och har 173 parter, inklusive Sverige. Det här protokollet hanterar särskilt förflyttningar av genetiskt modifierade organismer över nationsgränser och bevakar potentiella risker för biodiversitet. I Cartagena-protokollet talar man om *levande modifierad organism* (LMO) i stället för genetiskt modifierad. Definitionen är "*en levande organism som besitter en ny kombination av genetiskt material framställt genom användning av modern bioteknik*". Med modern bioteknik menar man *in vitro* nukleinsyratekniker, som rekombinant DNA-teknik och direkt injektion av nukleinsyror i celler, samt fusion av celler över den taxonomiska nivån familj, som överkommer naturliga reproduktiva barriärer och som inte är tekniker som används inom traditionell förädling och selektion. Regelbundna möten hålls med parter till protokollet, och här har man också påbörjat diskussioner om hur genomredigering ska betraktas i relation till den här definitionen, och hur man ska se på riskbedömning.^{3,141,142}

8.3 Innesluten hantering av en genetiskt modifierad organism

En viktig distinktion i en riskbedömning är om den genetiskt modifierade organismen ska hanteras inneslutet eller om den ska släppas ut i miljön. Det innebär förstås en betydligt mindre risk för miljöpåverkan för en organism som hanteras inom en kontrollerad innesluten plats. Innesluten användning regleras i förordning 2000:271. För en genetiskt modifierad organism som ska hanteras i en innesluten miljö, som ett labb, en växtodlingsfacilitet eller ett akvarium, ska godkännande ges av en nationell kompetent myndighet, som Arbetsmiljöverket,

Jordbruksverket eller Havs-och vattenmyndigheten, som sedan också hanterar tillsyn.

Läkemedel som innehåller en genetiskt modifierad organism, till exempel en genterapi som innehåller en virusvektor, studeras först i ett toxikologiskt program där det testas på celler och i djurmodeller innan det går över i klinisk prövning och testas på människa. Tillstånd för att hantera genetiskt modifierade celler ges av Arbetsmiljöverket, och Jordbruksverket ger tillstånd för hantering av de flesta genetiskt modifierade djurmodellerna. Havs-och vattenmyndigheten ger tillstånd till att hantera genetiskt modifierade fiskar.

Lista över myndigheter som hanterar frågor om genetisk modifierade organismer och länk till information på respektive myndighets webbsida.

Gentekniknämnden: www.genteknik.se

Arbetsmiljöverket: [Innesluten användning av GMM - Arbetsmiljöverket](#)

Jordbruksverket: [GMO \(genetiskt modifierade organismer\) - Jordbruksverket.se](#)

Kemikalieinspektionen: [Genmodifierade organismer - GMO - Kemikalieinspektionen](#)

Havs och vattenmyndigheten: [Genetiskt modifierade vattenlevande organismer - Vägledningar - Vägledning, föreskrifter och lagar - Havs- och vattenmyndigheten \(havochvatten.se\)](#)

Livsmedelsverket: [Genmodifierad mat, GMO \(livsmedelsverket.se\)](#)

Läkemedelsverket: [Ansöka om klinisk läkemedelsprövning enligt förordning 536/2014 | Läkemedelsverket \(lakemedelsverket.se\)](#)

8.4 Klinisk prövning och fältförsök – avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön

När utvecklingen av ett läkemedel som innehåller en genetiskt modifierad organism övergår till en klinisk prövning på människor handlar det om utsläppande i miljön. Risker för miljön och hälsan med själva den genetiskt modifierade organismen ska då riskbedömas, utöver prövningen av läkemedlets säkerhet och effektivitet. Den kliniska prövningen av ett läkemedel på människor hanteras av Läkemedelsverket, som remitterar ärendet till Gentekniknämnden och andra relevanta myndigheter.

Söker läkemedelsutvecklaren sedan marknadsgodkännande hanteras det på EU-nivå genom en ansökan till det europeiska läkemedelsverket (*European Medical Agency*, EMA) som lämnar rekommendation till EU-kommissionen som är det beslutande organet. I fokus är läkemedlets säkerhet och behandlingseffektivitet, men under GMO-lagstiftningen bedöms också potentiell risk för hälsa och miljö med den genetiskt modifierade organism-delen av läkemedlet, virusvektorn eller T-cellerna, till exempel.

Riskbedömning av fältförsök med genetiskt modifierade grödor eller träd hanteras, liksom den kliniska prövningen, nationellt. Beslut fattas av Jordbruksverket, som remitterar ärendet till Gentekniknämnden och andra relevanta myndigheter. Riskbedömning med avsiktligt utsättande av genetiskt modifierade nematoder, insekter och spindeldjur i miljön hanteras av Kemikalieinspektionen.

8.5 Omfattande riskanalyser inför marknadsgodkännande av genetiskt modifierade grödor

Direktiv 2001/18/EG innebär att all hantering av genetiskt modifierade organismer i miljön, som inte omfattas av undantag, ska genomgå noggrann bedömning för att undvika risker för hälsa och miljö, på kort eller lång sikt. Förordning 1829/2003 beskriver särskilt vad som krävs för genetiskt modifierade livsmedel och foder, och förordning 1830/2003 anger krav på spårbarhet och märkning.^{143,144}

När genetiskt modifierade grödor eller djur ska bli livsmedel eller foder, odlas inom EU eller importeras till EU tas beslut i en kommitté (*Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed*, Paff-kommittén) där alla medlemsstater är representerade. Inför ett beslut görs en noggrann riskbedömning av den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet Efsa (*European Food Safety Authority*), som också delar ansökan med alla medlemsländer (Bild 22).^{145,146} Dokumentation krävs där den genetiska modifieringen beskrivs i detalj och metoder för att detektera, identifiera och kvantifiera ändringen beskrivs. I ansökan ska presenteras underlag för att ändringen inte ger negativa konsekvenser för hälsa på kort och lång sikt. För det krävs test på råttor, vilket kritiserats både från ett vetenskapligt perspektiv och för att leda till onödiga djurförsök.^{147,148} Underlag ska också presenteras för att produkten, i jämförelse med en motsvarande icke-modifierad produkt, inte ger negativa konsekvenser för miljön på kort eller lång sikt.¹⁴⁹

Det är en omfattande dokumentation som ska fogas till ansökan, vilket är både kostsamt och tidskrävande för den som söker tillstånd. Växtnoden, som ligger under Kungliga Skogs och Lantbruksakademien, och *CropLife Europe/EuropaBio* har angett att det år 2018 krävdes en dokumentation om ca 10 000 sidor, till en kostnad på mellan 120 och 180 miljoner kronor för import av genetiskt modifierade växter för mat, foder eller som snittblomma.^{150,151} Man anger att ett godkännande för import tar drygt 6 år. Det kan jämföras med drygt 3 år för godkännande av ett bekämpningsmedel eller knappt 1 år för godkännande av ett läkemedel för människa.

Både kostnaden och tiden för riskbedömning inför import av genetiskt modifierade grödor har ökat med två tredjedelar sedan 2008. Importerade genetiskt modifierade grödor har då också genomgått en riskbedömning i det land det odlats enligt det landets GMO-lagstiftning. Handlar det om godkännande för import av utsäde eller odling blir processen än mer omfattande (Bild 22).

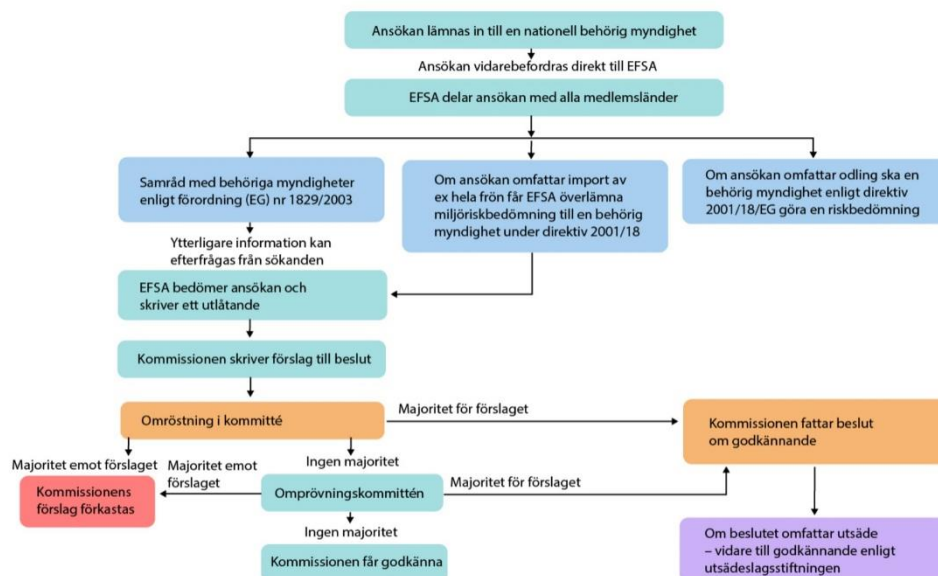


Bild 22. Beslutsprocess för ansökningar enligt förordning (EG) nr 1829/2003 om import av genetiskt modifierat utsäde eller odling.

Efter en utvärdering presenterar Efsa ett utlåtande och kommissionen skriver ett utkast till beslut, vilket röstar om i Paff-kommittén. Här krävs kvalificerad majoritet för ett direkt godkännande. En kvalificerad majoritet innebär minst femtiofem procent av medlemsländerna och minst sextiofem procent av EU:s population. Om en kvalificerad majoritet inte kan nås, men kommittén inte heller röstat ner ansökan, kan kommissionen fatta beslut om godkännande. Ett godkännande gäller i regel i tio år.

Efter ett godkännande måste en gröda också certifieras som en sort och registreras i sortlistan för att frö ska få säljas enligt utsädeslagstiftningen.¹⁵² Det är samma procedur som traditionellt förädlade grödor måste genomgå. I sortprövningen ska förädlaren påvisa att grödan är distinkt från andra varianter, att den är enhetlig, och stabil över flera generationer.

För lantbruksväxter finns dessutom krav på nya, förbättrade egenskaper, vilka utvärderas i en bruks-och värdeprovning över minst två år. En genetiskt modifierad sort får bara vara registrerad under den period som den genetiska modifieringen som sorten består av är godkänd. I Sverige hanterar Jordbruksverket sortregistrering och värdeprovning, och på EU-nivå ligger det under CPVO, *Community Plant Variety Office*.

8.6 EU:s länder har olika syn på genetiskt modifierade organismer

Inom EU har medlemsländerna olika syn på riskerna med genetiskt modifierade organismer, där vissa är mer tillåtande och andra mer kritiska. Vid kommittéomröstningar mellan 2003 och 2014 röstade Finland, Rumänien, Nederländerna, Storbritannien, Tjeckien, Sverige och Spanien ja till mer än åttio procent av ansökningarna, medan Österrike, Luxemburg, Ungern, Grekland, Cypern och Litauen röstade nej till mer än åttio procent. Italien, Frankrike, Bulgarien och Irland lade ner sin röst vid minst fyrtio procent av omröstningarna. Kvalificerad majoritet har därför aldrig nåtts i Paff-omröstningarna sedan 2001/18/EC-direktivet infördes.¹⁵³

Endast fyra genetiskt modifierade grödor har godkänts för kommersiell odling inom EU under nuvarande GMO-lagstiftning, detta genom beslut i kommissionen. En av dem var en potatis, Amflora, med ändrad stärkelsesammansättning utvecklad i Sverige. Den godkändes 2010 men godkännandet drogs tillbaka 2013 på grund av ett procedurfel i godkännandeprocessen.¹⁵⁴ Idag odlas endast en genetiskt modifierad gröda inom EU, en majs (MON801).¹² Det är en så kallad Bt-majs, som bär en gen från *Bacillus thuringiensis*, vilken gör den motståndskraftig mot angrepp av majsmott. Den här majsen odlas i Spanien och Portugal.

Databaser som ger information om godkända GMO i EU och världen:

EU:s register över godkända GMO:

https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/gm_register/

Convention of Biological Biodiversity, Biosafety Clearing-House:

<https://bch.cbd.int>

EUGINIUS, EUROpean GMO INItiative for a Unified Database System:

www.euginius.eu

The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA) GM approval database: www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/

Till skillnad från odling har EU däremot importgodkänt flera olika genetiskt modifierade grödor. De grödor som importeras inkluderar soja, majs, raps, och sockerbeta. Det mesta går till djurfoder. Utöver det importerar EU också flera olika genetiskt modifierade lila nejlikor för användning som snittblommor, samt bomull.

Under 2022 företog Paff-kommittén fem omröstningar, om marknadsintroduktion av genetiskt modifierade grödor i EU, efter presentationer av Efsa som gjort riskbedömningen. Det gällde tre varianter av soja och två majs. I samtliga fall utföll omröstningen i ”*no opinion*”, det vill säga ingen kvalificerad majoritet nåddes.

8.7 Kan fler undantag läggas till GMO-lagstiftningen?

Under senare år har frågan lyfts om riskanalyser och utvärderingar kan göras mindre ingående när vissa tekniker används, utöver de som redan undantas i lagstiftningen. Det gäller tekniker som ger resultat som skulle kunna ha uppnåtts via korsning eller via de metoder som i dag är undantagna i GMO-lagstiftningen, som slumpmässig mutagenes. Teknikerna det handlar om är framför allt om cisgenes och genomredigering, och då med fokus på växter.

Cisgenes innebär att gener flyttas mellan organismer där genen även skulle kunna flyttats via korsning. Det skiljer cisgenes från transgenes där DNA flyttas mellan icke-korsningsbara arter. Cisgenes kan till exempel handla om att flytta en gen som ger sjukdomsresistens från en potatissort till en annan. Genom att bara flytta en gen i stället för att korsa in genen undviks att också andra genetiska anlag blandas och en sort kan hållas oförändrad, med undantag av tillägget av genen för sjukdomsresistens (Bild 23). Det här förfarandet snabbar på förädlingsprocessen, och frågan om cisgenes skulle kunna undantas i GMO-lagstiftningen har därför kommit upp. Intragenes är ett specialfall av cisgenes, men där genen blivit rearrangerad, till exempel där genens regulatoriska sekvenser har satts ihop i en ny kombination.

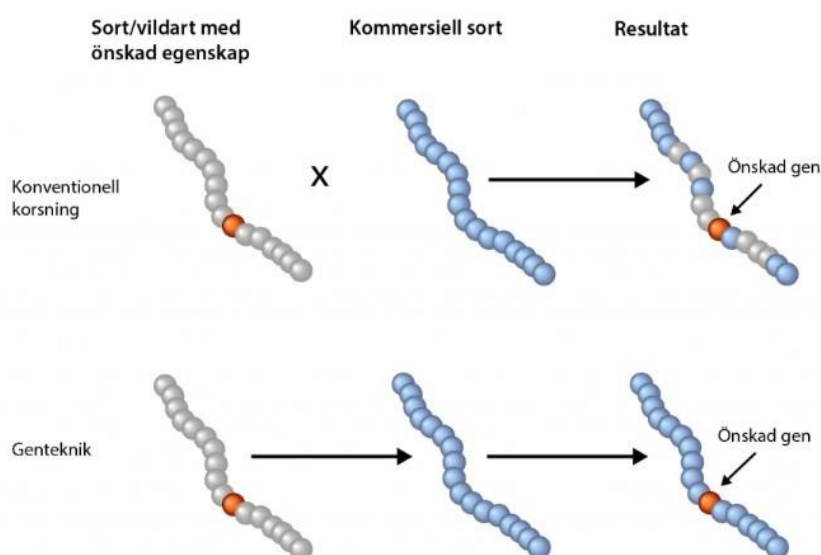


Bild 23. Vid korsning förs en önskad egenskap (gen) över, men samtidigt blandas genomen från de två föräldrarna. Om en vildart korsas med en kommersiell sort måste denna sedan återkorsas ett antal gånger för att minska oönskade inblandningar av anlag från vildarten. Men genteknik kan en önskad egenskap sättas in i den kommersiella sorten direkt.

I och med att cisgenes och intragenes handlar om gener som redan finns i förädlarens genpool menar Efsa i en uppdatering av en tidigare rapport från 2012, att risk för hälsa och miljö minskar och att man inte identifierat några nya risker. Dessutom ger CRISPR/Cas9 möjligheter att introducera den nya genen på ett specifikt ställe i genomet snarare än slumpmässigt vilket Efsa menar också sänker risken för oförutsedda risker. Man diskuterar därför möjligheten att i fall till fall minska kraven i GMO-riskbedömningen.¹⁵⁵

Under de senaste åren har det skett en snabb utveckling av metoder för genomredigering, där organismers DNA-sekvens kan ändras utan att nytt DNA tillkommer.¹⁵⁶ Det blir därför viktigt att definiera hur lagstiftningen ska hantera organismer som modifierats med genomredigeringstekniker. Ska genomredigerade växter som inte innehåller främmande DNA betraktas som likvärdiga med de som förädlats med slumpmässig mutagenes, och därmed undantas i GMO-lagstiftningen? Så tolkade svenska Jordbruksverket, ansvarig myndighet för fältförsök på växter, lagstiftningen under mitten av 2010-talet, när de hanterade det första ärendet med en genomredigerad växt för fältförsök, i likhet med myndigheter i fem andra länder.³ Andra myndigheter inom EU ansåg tvärtom att genomredigerade växter uppfyllde kriterierna för att vara en GMO och att de inte skulle undantas.

I maj 2018 satte EU:s domstol ner foten i frågan och klargjorde att genomredigerade organismer uppfyller kriterierna för att vara genetiskt modifierade organismer och att de inte ska undantas i lagstiftningen. Detta eftersom de saknar en historia av säker användning. Det har dock diskuterats om vissa genomredigeringstekniker ändå kan uppfylla kriterier för att undantas om en historia av säker användning kan beskrivas.^{157–159}

8.8 GMO-lagstiftningen är inte anpassad för genomredigerade organismer

Genomredigering av typen SDN1 eller SDN2 (se Bild 4) ger upphov till mindre förändringar, mutationer, i en organisms DNA-sekvens, utan att introducera främmande DNA i genomet. En identisk mutation skulle kunna uppkomma spontant eller med slumpmässig mutagenes (kemisk eller strålningsmutagenes). Eftersom inget främmande DNA går att finna i en sådan genomredigerad organism går det inte att ta fram en metod som kan identifiera den som en genetiskt modifierad organism som ska regleras inom GMO-lagstiftningen. Det finns krav på att medlemsländerna tar prover i tullen och utför livsmedels- och foderkontroller för att identifiera eventuella genetiskt modifierade organismer.¹⁶⁰

Även då en förändring är känd är det svårt att ta fram en robust metod som kan identifiera den här typen av mindre förändringar i en organisms genom, där främmande DNA inte tillförts. Om det inte är möjligt att ta fram metoder för att spåra och upptäcka genomredigerade förändringar av det här slaget leder det till att kravet på spårbarhet i GMO-lagstiftningen inte kan uppfyllas.

Genomredigerade organismer går alltså inte att med enkelhet att passa in i den nuvarande GMO-lagstiftningen. Mot slutet av 2019 gav därför EU:s råd kommissionen i uppdrag att genomföra en studie om nya genomiska tekniker.

Med *nya genomiska tekniker* menas här tekniker som kan ändra det genetiska materialet hos en organism och som uppkommit efter 2001, när lagstiftningen infördes. Studien byggde på utlåtanden från Efsa, EU:s etikgrupp, konsultationer med medlemsländer, företag, intresseföreningar och andra, och presenterades våren 2021.⁴

Den övergripande slutsatsen från kommissionens studie om nya genomiska tekniker var att den nuvarande lagstiftningen inte fungerar.

Studien konstaterade också att:

- Inga nya risker kan identifieras med genomredigering jämfört med metoder som undantas i lagstiftningen, som slumpmässig mutagenes, eller jämfört med traditionell förädling.
- Det är mindre risk för oönskade förändringar med genomredigering jämfört med äldre metoder som slumpmässig mutagenes.
- Etiska överväganden kring användandet av en teknik bör också ta hänsyn till dess fördelar.
- Nya genomiska tekniker har potential att bidra till EU:s gröna giv, biodiversitetsstrategier och FN:s hållbarhetsmål.
- Produkter framtagna med nya genomiska tekniker finns redan på marknaden utanför EU och nuvarande lagstiftning leder till problem med spårbarhet.

8.9 Kommissionen förbereder förslag till lagändring

Baserat på resultaten av studien om nya genomiska tekniker bestämdes en färdplan för att uppdatera dagens GMO-lagstiftning. Uppdateringen omfattar enbart växter, inte djur eller mikroorganismer, och bara vissa nya genomiska tekniker, inkluderande genomredigering och cisgenes.¹⁶¹

8.9.1 Publikt samråd om nya genomiska tekniker

Under hösten 2021 genomförde kommissionen ett första hörande av EU:s medborgare i frågan. Det följdes upp med ett publikt samråd i form av en enkät under våren och sommaren 2022. I enkäten ställdes frågor om hur man såg på den nuvarande lagstiftningen när det gäller växter som producerats med nya genomiska tekniker, och hur man ser på riskbedömning med dessa. I enkäten frågades det också om lagstiftningen bör beakta hållbarhetsaspekter av en produkts förändrade egenskaper, i så fall vilka aspekter som kan vägas in, och om konsumenten bör få information om hur en gröda kan bidra till hållbarhet. Ytterligare frågor handlade om problemet med spårbarhet och om och i så fall hur information om produktens modifiering ska kommuniceras till företag och konsument.

Samrådet¹⁶² fick 2300 svar:

- 79 procent (akademiska institutioner, företag och myndigheter och EU-medborgare) ansåg att lagstiftningen inte är adekvat för grödor som förädlats med genomredigering eller cisgenes.
- 17 procent, främst miljöorganisationer och konsumentorganisationer, ansåg i stället att lagstiftningen är adekvat.
- 74 procent ansåg att riskbedömningen antingen bör anpassas eller inte alls behövs om grödorna har den typ av förändring som också skulle kunna uppstå vid klassisk förädling eller slumpmässig mutagenes.
- 51 procent ansåg att hållbarhetskriterier kan vara del av en utvärdering, men 41 procent ansåg att det vore olämpligt.

Det var tydligt från hörandet att den ekologiska sektorn är oroad av flera aspekter av en lagstiftningsändring som lättar på krav för växter förädlade med nya genomiska tekniker, till exempel hur samexistens ska kunna fungera. Miljöorganisationer och vissa andra intresseorganisationer svarade i enkäten att en gröda där spårbarhet inte kan garanteras inte heller bör komma ut på marknaden. Samtidigt lyfte andra instanser att genomredigerade växter skulle kunna bidra till hållbarhetsmål och vara del av eko-odlarnas strävan mot ett miljövänligare jordbruk.

Parallellt med det öppna samrådet företog kommissionen ett riktat hörande till myndigheter, företag och intresseorganisationer. Slutsatserna från det riktade hörandet har ännu inte presenterats.

8.9.2 Efsa utarbetar förslag på riskbedömningskriterier

Kommissionen gav också Efsa i uppdrag att utarbeta riskbedömningskriterier för grödor förädlade med cisgenes och liknande tekniker, samt för grödor förädlade med genomredigering (riktad mutagenes). Efsas rapport publicerades under hösten 2022.¹⁶³ Efsa menar i sin rapport att riskbedömningen bör vara proportionerlig till den risk som finns. I fall till fall kan mindre mängd data krävas för riskbedömning för växter utvecklade med nya genomiska tekniker. Dock fick inte Efsa i uppdrag att också reda ut vilka underlag som bör krävas för en riskbedömning. Efsa föreslår sex nivåindelningar för växter modifierade med nya genomiska tekniker för att utreda potentiell risk:

1. Finns något främmande DNA närvarande?
2. Kommer DNA-sekvensen från förädlarens gen-pool?
3. Hur har DNA-sekvensen integrerats (riktat eller slumpmässigt)?
4. Har sekvensen oavsiktligt förts in i en befintlig gen?
5. Finns historik av säker användning?
6. Vilken funktion och struktur har den nya allelen (genvarianten)?

Kriterier 1–4 separerar här cisgenes och intragenes från transgenes, när främmande DNA har förts in och då en fullständig riskbedömning ska ske i enlighet med GMO-lagstiftningen. Cisgenes och intragenes, liksom genomredigering enligt SDN1 och SDN2 analyseras sedan under kriterier 5 och 6, för att avgöra om potentiella risker kan föreligga.

Kommissionen diskuterade under hösten 2022 riskbedömningskriterierna och de frågor som lyfts i det publika samrådet med EU:s medlemsländer och med olika intressenter. Det är tydligt att många frågetecken kvarstår, och att det finns många perspektiv på frågan som kommissionen kommer att behöva balansera.

8.9.3 EU-kommissionen ska föreslå lagändringsförslag våren 2023

Kommissionen kommer enligt sin färdplan att under andra kvartalet 2023 föreslå en ändring i befintlig lagstiftning för växter som modifierats med vissa nya genomiska tekniker. Ett lagförslag kommer sedan behandlas i EU-parlamentet och ministerrådet.

8.10 Regelverk kring genomredigerade organismer utanför EU

Nästan alla länder har nationella lagstiftningar som reglerar hanteringen av genetiskt modifierade organismer. Samtliga syftar till att skydda miljö och hälsa, men kan se lite olika ut, och till och med ha olika definitioner av vad en genetiskt modifierad organism är. Vissa länders lagstiftning följer Cartagenaprotokollets definition om en levande modifierad organism (se 6.5), medan andra ligger närmare EU-lagstiftningens definition (se 6.4). Gemensamt är ändå att många länder börjat se över sin lagstiftning med avseende på hur man ska hantera genomredigerade organismer, ofta som ett svar på inkommande ansökningar gällande sådana. Ska genomredigerade organismer hanteras enligt landets lagstiftning kring genetiskt modifierade organismer eller ska de vara undantagna så som organismer som tagits fram med slumpmässig mutagenes ofta behandlas? I många länder pågår ännu utredningar i frågan, men en hel del länder har reviderat sina lagstiftningar.

Framför allt har länder som sedan tidigare haft en mer tillåtande lagstiftning till genetiskt modifierade organismer, som många länder i Nord- och Sydamerika, Australien, men också Japan, varit snabba att göra justeringar i sina regelverk för att specificera hur genomredigerade organismer ska behandlas.¹⁶⁴ Ofta fokuserar regelverket på om en förändring är av typen SDN1, SDN2, eller motsvarande, alltså om en riktad förändring i den befintliga DNA-sekvensen gjorts, eller om de är av typen SDN3, som innebär att en längre DNA-sekvens, till exempel en ny gen, introducerats. Det senare fallet behandlar regelverken oftast som en klassisk genetiskt modifierad organism som ska genomgå fullständig riskbedömning, medan lätnader ofta gjorts för de med mindre omfattande ändringar, och särskilt i de fall där inget nytt DNA tillförts. Förändringen ses då som jämförbar med de förändringar som kan uppkomma spontant eller via slumpmässig mutagenes.^{3,165–167}

Åtta länder, inkluderande Argentina, Australien, Brasilien, Guatemala, Honduras, Kanada, Paraguay och USA, gick 2018 ihop i ett gemensamt yttrande till världshandelsorganisationen WTO till stöd för lätnader i regelverk för genomredigerade organismer, och för ett undvikande av godtyckliga och ogrundade särskiljanden mellan genomredigerade grödor och grödor förädlade på konventionell väg. Man kom överens om att undvika hinder, som saknar vetenskapligt stöd, för kommersialisering av produkter som framtagits med

genomredigering, att utbyta information kring produkter, utveckling och regler och att undersöka möjligheter för att harmonisera regelverk.

Senare samma år anslöt ytterligare fem länder: Colombia, Dominikanska republiken, Jordanien, Uruguay, Vietnam samt en ekonomisk samarbetsorganisation för västafrikanska länder. Flera andra länder har sedan kommit till liknande ståndpunkt; att grödor som genomredigerats men där ingen främmande DNA-sekvens introducerats kan betraktas och regleras som konventionellt förädlade grödor.¹⁶⁵

Nedan ges en översikt av hur olika länder i olika regioner i världen hanterar genomredigerade organismer, med fokus på grödor. Översikten baserar sig i huvudsak på flera översiktsartiklar som nyligen publicerats i ämnet.^{3,165–167}

8.10.1 Europa utom EU

Norge och Schweiz är nära förbundna med EU om än inte medlemmar. Norge implementerar EU:s GMO-lagstiftning, men har också egna regler. Norge kräver utöver EU-direktivet också att genetiskt modifierade produkter ska bidra till hållbarhet för att godkännas. 2018 föreslog dock Bioteknologirådet ett system där grödor som fått genetiska förändringar som skulle ha kunnat uppstå naturligt eller via traditionell förädling skulle regleras som konventionella grödor, efter notifiering till myndighet. Regeringen i Norge tillsatte en utredning som ska se över landets GMO-lagstiftning, med planen att komma med en rapport i juni 2023. I Schweiz råder sedan 2005 ett moratorium mot genetiskt modifierade organismer efter en nationell omröstning, med undantag enbart för forskning. Under 2022 beslöt man att från mitten av 2024 lyfta restriktionerna kring genomredigerade växter och frön, men enbart om de bedöms ha ökat värde för jordbruket, konsumenter eller miljön.¹⁶⁸

Storbritannien lämnade EU år 2020 och idag följer man EU:s regler för marknadsgodkännande av genetiskt modifierade och genomredigerade organismer. Inom Storbritannien har England, Skottland, Nordirland och Wales nationella lagar som kontrollerar utsläppande av genetiskt modifierade organismer i miljön. Det engelska *Department of Environment, Food and Rural Affairs* (Defra) initierade i början av 2021 en konsultationsprocess med fokus på genomredigerade organismer. Det blev starten på en två-stegsprocess för att reformera regelverket. I ett första steg lättade man på reglerna för forskargrupper att bedriva fältförsök med genomredigerade grödor som saknar främmande DNA. Forskaren måste dock fortfarande meddela Defra, men man kräver inte GMO-godkännande. Under 2022 har flera fältförsök med genomredigerade grödor genomförts, till exempel vete med mindre risk att bilda akrylamid vid upphettning, och försök med tomater med hög nivå av D-vitamin i frukt och bladmassa.

I nästa steg vill man ändra den juridiska definitionen av genetiskt modifierade organismer för att undanta organismer som har genetiska förändringar som skulle kunna uppstått genom traditionell förädling eller naturligt. De här grödorna skulle då regleras i linje med konventionella grödor. Förslaget som går under namnet ”*New Genetic Technologies (Precision Breeding) Bill*” lades fram

för parlamentet under 2022, och väntas vara färdigbehandlat under början av 2023.¹⁶⁹

8.10.2 Nord- och Sydamerika

Kanadas biosäkerhetslagstiftning avviker från regelverken i de flesta länder, och fokuserar inte på teknik, utan på produkt. Fokus är på om produkten har några nya egenskaper eller inte, oberoende av hur den tagits fram – genom traditionella metoder eller gentekniska. Genomredigeringstekniker kan ge både egenskaper som är kända sedan innan och nya egenskaper, och behandlas därmed olika i olika fall. Enbart de som bedöms ha en ny egenskap ska genomgå en riskbedömning. Man har inte krav på märkning eller spårning för genetiskt modifierade grödor eller varor.

I USA regleras inte genomredigerade organismer som genetiskt modifierade om de inte innehåller något främmande DNA. De kan undantas om det kan visas att det inte föreligger någon risk som är annorlunda än för en traditionellt förädlad gröda. Detta behandlas i upp till tre olika instanser: *US Department of Agriculture's Animal and Plant Health Inspection Service* (USDA-APHIS), *Food and Drug Administration* (FDA) och *Environmental Protection Agency* (EPA). USDA-APHIS fokuserar på att skydda jordbruket från sjukdomar, skadeinsekter eller ogräs. Det finns möjlighet att ansöka om ”icke-reglerad status” för en genetiskt modifierad gröda om den som ansöker kan ge underlag som visar att den inte medför någon risk för jordbruket. FDA övervakar livsmedelssäkerhet, och EPA reglerar pesticider, inklusive insektsresistenta grödor, som till exempel Bt-majs.

Ett antal latinamerikanska länder har redan, eller är på gång med, att se över sin GMO-lagstiftning. Generellt har man inte introducerat någon ny lagstiftning, men i stället valt att undanta genomredigerade grödor som inte innehåller DNA från en annan organism. Det behövs en ansökan som beskriver grödan och den modifiering som gjorts för att undantag ska kunna beslutas från fall till fall. Den här principen gäller (med lite variation) i Argentina, Paraguay, Chile, Brasilien, Ecuador, Colombia, Honduras, Guatemala och El Salvador. Costa Rica är på gång med ett liknande regelverk. Det är nu 25 år sedan genetiskt modifierade grödor introducerades i Latinamerika, och 2019 odlades fyrtiofyra procent av världens GMO-grödor i Argentina, Brasilien, Paraguay, Colombia och Bolivia. Det är lika stor andel som för USA och Kanada. Mexiko avviker från sina grannar och reglerar genomredigerade grödor som genetiskt modifierade.

8.10.3 Asien

I Japan måste genomredigerade organismer registreras men så länge inget främmande DNA har introducerats kräver man inte säkerhets- och miljöbedömningar. Genomredigerade grödor bedöms från fall till fall, och en notifiering ska göras som ger information om den teknik som använts och vilka gener som redigerats. 2021 marknadsgodkände Japan som första land i världen en CRISPR-modifierad tomat, och två modifierade fiskarter som livsmedel.

I Kina publicerades under 2022 preliminära riktlinjer för utvärdering av genomredigerade grödor där inget DNA förts in. Riskvärderingen fokuserar på miljörisker, och delas in i fyra kategorier. Kinas regering har investerat mycket i

forskningsprojekt riktade mot jordbruket, och kinesiska forskare publicerar flest forskningsartiklar i världen om CRISPR. Statsägda ChemChina köpte år 2017 kemi- och växtförädlingsföretaget Syngenta. Det är uppenbart att man ser en stor potential i genomredigering som förädlingsverktyg.

I Indien skrev regeringen 2022 under ett memorandum som undantar genomredigerade växter av kategori SDN1 och SDN2 från biosäkerhetslagstiftningen. Här specificeras att strikta säkerhetsrutiner krävs tills man kan visa att inget främmande DNA är närvarande, vilket krävs för att medge undantag. Riktlinjer för utvärdering av genomredigerade växter presenterades också, vilka ger detaljerad vägledning för olika nivåer av riskbedömning där SDN1 är låg risk, SDN2 högre risk och SDN3 att jämföra med en klassiskt genetiskt modifierad organism.

Bangladesh, Nepal, Sri Lanka och Kambodja har överenskommelser om ”frö utan gränser” och en harmonisering av riktlinjer kring genomredigerade grödor är att vänta.

Filippinerna undantar växter som inte har någon ny kombination av genetiskt material som erhållits med hjälp av bioteknik från GMO-lagstiftningen.

I Ryssland, som historiskt varit tämligen skeptiskt till genetiskt modifierade organismer, utfärdade presidenten ett dekret som föreslår att genomredigerade grödor utan nytt DNA ska vara jämförbara med sådan framtagna med konventionell förädling. Man har också gjort stora federala satsningar på forskningsprogram för att ta fram nya genomredigerade grödor och djur. Fokus är på råg, sockerbeta, vete och potatis.

Sydkorea är på gång att sätta ett system där lågrisk-LMO, alltså levande modifierade organismer som framställs genom modern bioteknik där inget främmande DNA förts in, ska undantas från riskbedömning.

Indonesien väntas inom kort avreglera genomredigerade produkter om inget främmande DNA finns med.

8.10.4 Australien och Nya Zeeland

Nya Zeeland reglerar alla genomredigerade grödor som genetiskt modifierade organismer, på liknande sätt som EU. Miljöministern och forskare har krävt en uppdatering av regelverket, men man verkar avvakta hur handelspartners inom Europa, Asien och Australien beslutar kring reglering av den här typen av grödor.

Australien reglerar SDN1-modifierade organismer utan nytt DNA som konventionella, men övriga som genetiskt modifierade organismer. Australien och Nya Zeeland har också en gemensam myndighet för livsmedelssäkerhet, som beslutar om godkännande och märkning. Man har påbörjat en översyn av regler för mat som tagits fram med nya förädlingstekniker, men har ännu inte uppdaterat dem.

8.10.5 Afrika

Afrika är kanske den region i världen där genomredigering skulle kunna få störst betydelse som verktyg för snabb förädling för att bidra till lösningar på en mängd problem, som undernäring och missväxt relaterad till klimatförändringar. Under senare år har ett antal afrikanska länder utarbetat lagstiftningar kring genetiskt modifierade organismer, och flera länder odlar genetiskt modifierade grödor, som insektsresistent Bt-ögonböna, som först godkändes i Nigeria, och i år också i Ghana. Ögonbönan är en ärtväxt som är stapelföda för mer än 200 miljoner människor i Afrika och som bidrar med viktigt protein. I flera afrikanska länder har man också stärkt sin bioteknikforskning.

Eftersom många afrikanska länder är i processen att ta fram lagstiftning kring genetiskt modifierade organismer har få ännu ett regelverk för genomredigerade organismer. Nigeria specificerar dock att genomredigerade produkter som inte innehåller en ny kombination av genetiskt material ska regleras som icke-GMO. Kenya har tagit fram riktlinjer för genomredigerade organismer.

Fokus är på en tidig konsultation för att i fall till fall avgöra nivå på riskbedömning eller om de kan undantas från reglering.

Sydafrika definierar genetiskt modifierade organismer som ”en organism, gener eller genetiskt material som har modifierats på ett sätt som inte naturligt förekommer genom parning eller naturlig rekombination eller båda”. Enligt denna definition gäller GMO-regelverket också för nya förädlingstekniker.

8.11 GMO-lagstiftningens påverkan på forskning och utveckling i Sverige

Sverige har omfattande utbildning, forskning och företagande inom ämnesområden som berörs av miljöbalkens kapitel 13 om genteknik. Som nämnts ovan berörs all aktivitet där genetiskt modifierade organismer hanteras. Den mesta aktiviteten vid svenska lärosäten och företag rör innesluten användning.

För innesluten användning föreskriver lagstiftningen att adekvata skyddsåtgärder vidtas och att verksamheten har relevanta tillstånd. Det betyder att miljöbalken påverkar verksamheten i så måtto att en viss administration krävs och med viss kostnad. De kompetenta myndigheterna tar ut en avgift för handläggning av tillståndsgivande, och utöver det tillkommer kostnader för att se till att laboratorier och andra lokaler är utrustade för säker hantering av den eller de genetiskt modifierade organismer det gäller, samt för avfallshantering. Den nationella hanteringen av tillståndsgivning och de krav som ställs vad gäller innesluten användning ger i de flesta fall ingen större påverkan på verksamheten. När det gäller innesluten hantering av genetiskt modifierade djur och växter blir naturligtvis kostnaden för en säker inneslutning högre, och påverkan på verksamheten därmed större, även om dedikerade och anpassade lokaler ändå skulle krävas för den forskning som bedrivs.

8.11.1 Godkända fältförsök med genetiskt modifierade växter de senaste fem åren

Under 2022 fattade Jordbruksverket beslut om att tillåta fältförsök med genetiskt modifierad gråpoppel med ändrad ligninhalt. Tidigare har man godkänt försöksodling med asp och hybridasp med ökad tillväxt och ändrade vedegenskaper. Man har godkänt fältförsök med oljedådra med ändrad oljekvalité och vete med ökad oljehalt. Man har också godkänt flera fältförsök med potatis med förändrad patogenresistens eller stärkelsesammansättning. Godkännandeprocessen inför fältförsök fungerar tillfredsställande, men ett fältförsök kräver en relativt omfattande ansökningsprocess, med tillhörande kostnader för själva ansökan men också för tillsyn och åtgärder vid fältförsöket. Man kan notera att betydligt färre ansökningar om fältförsök i Sverige nådde Gentekniknämnden som remissinstans under den senaste femårsperioden (7 stycken) jämfört med den tidigare (16 stycken).

Under 2015 kom frågan till Jordbruksverket om genomredigerade växter, modifierade med riktad mutagenes med CRISPR/Cas9 ska regleras under GMO-lagstiftningen eller inte, i samband med en ansökan om fältförsök.

Jordbruksverket tolkade då lagstiftningen som att dessa var att jämföra med slumpmässig mutagenes och därmed var undantagna. Det betydde att fältförsök från 2015 kunde genomföras med genomredigerade växter i Sverige utan godkännande. Det ändrades 2018 efter EU-domstolens beslut, och från och med dess regleras genomredigerade växter i stället under GMO-lagstiftningen och ska riskbedömas, vilket innebär ökad administration och kostnader. Svenska forskare och förädlare verkar nu i relativt stor utsträckning avvakta med fältförsök i väntan på EU-kommissionens förslag till lagändring för genomredigerade växter.

8.11.2 GMO-lagstiftningen – ett hinder för forskning och förädling av växter?

När det gäller GMO-lagstiftningen och dess tillämpning vid tillståndsgivning inför marknadsintroduktion av genetiskt modifierade växter finns uppenbara hinder, både i form av pengar och tid. En ansökan är oerhört omfattande, medför mycket stora kostnader och tar flera år att handlägga inom EU (se 6.8). En ansökan som fått grönt ljus av Efsas experter löper sedan ändå en mycket stor risk att inte röstas igenom i kommittéförfarandet, och därmed att aldrig nå ett marknadsgodkännande. Det här påverkar forskning, innovation och möjligheter särskilt för små och mellanstora företag som önskar använda modern genteknik för växtforskning och förädling.

Av den anledningen reagerade många aktörer inom akademi, förädlingsföretag, och livsmedelsproduktion starkt på EU-domstolens dom 2018 som sa att genomredigering inte kan undantas från GMO-lagstiftningen i likhet med slumpmässig mutagenes. Inte sällan används därför genomredigeringstekniker som CRISPR/Cas9 i forskningsfasen, och äldre, mindre precisa metoder som slumpmässig mutagenes ihop med avancerade screeningmetoder för att identifiera mutanter motsvarande CRISPR-mutationerna, inför en marknadsintroduktion (se exempel från vete för lägre nivåer av akrylamid, 1.22

och potatis med ändrad stärkelsekomposition, nedan). Trots att det senare förfarandet är oerhört mycket mer arbets- och tidskrävande (och riskerar att medföra betydligt fler oavsiktliga förändringar) räknar förädlingsföretag i regel med att det är tid och pengar sparade i att inte ansöka om godkännande inom GMO-lagstiftningens ramar. Andra trender är att svenska forskare och företag vänder sig till samarbetspartners utanför EU inför uppskalning, fältförsök och marknadsintroduktion.

I Sverige reagerade sex universitetsrektorer snabbt och negativt på EU-domstolens dom 2018 att genomredigerade grödor ska regleras under GMO-lagstiftningen, och skrev en gemensam debattartikel i DN.¹⁷⁰ De menade att domen bland annat hotar EU:s framtida livsmedelsförsörjning och arbetet med att minska jordbrukets negativa miljöpåverkan. Rektorerna bedömde att de negativa effekterna på forskning och innovation, nödvändiga för den nya bioekonomin, skulle bli omfattande. De lyfte fram att svensk forskning ligger långt framme, men att projekten är beroende av de tekniker som omfattas av domslutet. Man menade att kostnaderna för att nå ett marknadsgodkännande blir så stora att det i praktiken blir omöjligt för universitetsanknutna forskare eller små och medelstora företag att arbeta med det långsiktiga syftet att marknadsintroducera genomredigerade grödor. Vidare skrev de att domslutet kommer att få en negativ inverkan på samarbeten med länder som valt att inte reglera genomredigerade grödor.

Den här responsen på domslutet ligger väl i linje med de slutsatser EU-kommissionens kom fram till i sin studie från 2021.⁴ Där konstaterade man att GMO-lagstiftningen inte är ändamålsenlig när det gäller genomredigerade grödor, och att den riskerar att blockera användandet av ett viktigt verktyg i jordbrukets omställning i enlighet med den policy som arbetats fram inom EU:s gröna giv, biodiversitetsstrategier samt i strävan att nå flera av FN:s hållbarhetsmål.

8.11.3 Svensk växtforskning påverkas av GMO-lagstiftningen

I Sverige bedrivs både grundforskning och mer tillämpad forskning med frågeställningar som fokuserar på hur växter, grödor och träd, hanterar de utmaningar som ett förändrat klimat innebär. Mycket av den forskningen innebär försök där genetiskt modifierade växter används.

Vid *Umeå Plant Science Centre* (UPSC), bedriver Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) och Umeå universitet tillsammans forskning på hur träd och andra växter kan anpassa sig till omvärldsfaktorer. Inom UPSC finns också Centrum för skogsbioteknik, där ett uttalat syfte är att stötta projekt med möjlig kommersiell tillämpning. Partners är bland andra flera skogsföretag, *SweTreeTechnology* och Skogforsk. Under året har en ny utökad odlingsanläggning med kontrollerat klimat invigts vid UPSC och med tillstånd för att odla genetiskt modifierade växter.

Motsvarande stora anläggningar finns också på flera andra håll, till exempel vid Uppsala BioCentrum där fyra SLU-institutioner forskar på växters utveckling, försvar och hur skogsträden interagerar med svampar och andra organismer, och i SLU Alnarp där fokus är på växtförädling och växtskydd.

År 2020 hade 14 universitetsinstitutioner runt om i Sverige en anläggnings för innesluten odling. Antal inneslutna anläggningar talar alltså sitt tydliga språk, och visar att det pågår mycket forskning som omfattar genetiskt modifierade växter vid svenska lärosäten.

Mycket av växtförädlingsforskningen vid universiteten i Sverige bedrivs inom ramen för SLU Grogrund, som är ett kompetenscentrum inrättat efter ett regeringsbeslut 2018. Fokus är på att säkra tillgången till växtsorter för en hållbar och konkurrenskraftig jordbruks- och trädgårdsproduktion i hela Sverige, där hänsyn ska tas till klimatförändringar och tillgång till biomassa för en cirkulär och biobaserad ekonomi. Bland Grogrundens olika projekt märks både sådana som nyttjar klassisk förädlingsteknik och de som använder biotekniska metoder. Ett projekt fokuserar specifikt på utveckling av genomredigering på livsmedelsgrödor, både för att sprida kunskap om metoden, men också genom användande av den till exempel för att ta fram ett vete med minskat kadmiumupptag och sockerbeta med mindre mottaglighet för nematoder. Många av Grogrundens projekt är samarbeten med industrin. Samarbetspartners är bland andra Lantmännen, Findus, Lyckeby, och *DLF Sugar Beet Seed* (tidigare MariboHilleslöv).

Ett par exempel på hur svensk växtforskning och utveckling använder modern genteknik för utveckling av nya sorter med betydelse för hållbarhet och industriella applikationer ges nedan.

Förädling av potatis med hjälp av CRISPR/Cas9

I december 2020 startades ett nytt svenskt växtförädlingsföretag, SolEdits AB. Företaget har fokus på förädling av potatis och som förädlingsverktyg används CRISPR/Cas9. Man erbjuder expertis och att vara partner till andra företag eller forskare under utvecklingen av genomredigerade potatis-sorter. SolEdits AB ägs av forskare vid SLU, Sveriges stärkelseproducenter och SLU Holding.

SolEdits har redan en färdig produkt, en potatis med förändrad stärkelsekvalitet. Stärkelse består av molekylerna amylos och amylopektin. Båda är uppbyggda av glukos, men har olika egenskaper. En kokt lösning som innehåller amylos är instabil och blir snabbt oanvändbar. En kokt lösning av amylopektin är däremot stabil och kan lagras länge. För att livsmedelsprodukter som innehåller stärkelse ska kunna lagras modifieras mycket av stärkelsen kemiskt. I Sverige används årligen mellan 5 000 och 6 000 ton kemikalier för att stabilisera stärkelse. Eftersom stärkelsen i SolEdits potatis består av enbart amylopektin kan de kemiska modifieringarna minskas avsevärt om potatisen fick användas till stärkelse.

Sedan tidigare finns en liknande amylopektinpotatis på marknaden i EU. Potatisen är nederländsk och har samma stärkelseegenskap och mutationer i samma gener som den svenska potatisen. Skillnaden är att mutationerna i den nederländska potatisen är ett resultat av strålning, medan den svenska potatisen tagits fram via riktad mutagenes med CRISPR/Cas9. Den nederländska potatisen har alltså inte behövt riskbedömas enligt GMO-lagstiftningen, men med nuvarande lagstiftning föreligger det kravet på SolEdits amylopektinpotatis.

SolEdits AB arbetar även med att ta fram potatis med lågt glykemiskt index, och högre nivåer av resistent stärkelse. De medverkar i projekt för att utveckla potatis med resistens mot en specifik nematod som angriper potatis.

För att öka motståndskraften mot potatisbladmögel använder svenska forskare både CRISPR/Cas9 och klassisk genetisk modifiering.^{33,171} Ett annat fokus är att minska brunfärgningen av knölarna när de utsätts för skada vid eller efter skörd.¹⁷² Det sistnämnda är ett problem för producenter runt om i världen och många ton potatis går årligen till spillo. Potatisen med reducerad brunfärgning av knölarna har provodlats i fältförsök i Argentina och målet är att introducera potatissorter med den nya egenskapen på den argentinska marknaden.

Genetiskt modifierad oljedådra för produktion av feromoner

Insektsferomoner används som ett miljövänligt alternativ för att bekämpa växtskadegörare. Storskalig produktion av syntetiska feromoner är dock mindre miljövänligt eftersom stora mängder lösningsmedel används och giftiga restprodukter bildas. Som ett alternativ till syntetiska feromoner har forskare vid Lunds universitet och SLU modifierat oljedådra så att den producerar förstadiet till feromoner i fröoljan (se 1.24).⁷¹

De molekyler som är förstadium till feromoner utvinns ur fröna och omvandlas till feromoner som kan användas i jord- och skogsbruk. Utvecklingsarbetet sker i samarbete med det svenska företaget SemioPlant AB och det USA-baserade företaget ISCA och dess brasilianska gren.

8.12 Slutsatser

Gentekniknämnden ska främja en etiskt försvarbar och säker användning av gentekniken så människors och djurs hälsa skyddas. Det är då centralt med en lagstiftning som leder till ett arbetssätt som adekvat identifierar risker för miljön, så som biodiversitetsförluster, ökad användning av bekämpningsmedel eller liknande, och lika så identifierar risk för hälsa för människor och djur. Det kan handla om risk för giftiga eller allergena ämnen, men också etiska aspekter.

Det är också centralt att regleringen är proportionerlig mot den risk som kan föreligga, för att inte medföra onödiga hinder för forskning, utveckling och möjligheter för små och medelstora företag att använda genteknik för att bidra till medicinska innovationer, samhällsbyggande och omställning.

Dagens lagstiftning utarbetades under 1990-talet, och EU:s direktiv trädde i kraft 2001. År 2000 fick vi tillgång till sekvensen för det humana genomet och det första växtgenomet för första gången. Sedan dess har tusentals arter sekvenserats och oräkneliga individer inom dessa arter. Det ger möjlighet att identifiera den mycket stora variation som finns i DNA-sekvenserna mellan olika varianter av en gröda, till exempel. Det ger också möjlighet att identifiera de mutationer som ger upphov till vissa egenskaper. Avancerade statistiska metoder för detta har utvecklats, och i och med utvecklingen av CRISPR/Cas9 och vidareutvecklade tekniker som bygger på motsvarande genomredigeringsverktyg, har kunskapen om geners funktion ökat enormt, liksom möjligheter att precisionsändra i DNA-sekvenserna.

Mycket forskning har också lagts på att analysera potentiella oavsiktliga effekter, både med att flytta gener från en organism till en annan, och med att använda genomredigeringsverktyg.

Slutsatsen från de senaste decenniernas forskning, och erfarenhet av odling av genetiskt modifierade grödor, och annan användning av genteknik, måste bli att tekniken i sig inte medför risker för hälsa och miljö. Det som kan medföra en risk är i stället den resulterande produkten, och dess egenskaper, liksom den kan medför risk om den tagits fram med andra tekniker (som inte regleras av GMO-lagstiftningen). Gentekniknämnden har därför under flera år förordat att en reglering av genteknikanvändning bör fokusera på produkt snarare än på tekniken i sig. En sådan fokusändring skulle också medföra en ökad framtidssäkring av lagstiftningen och skulle tillåta teknikutveckling, men tillse att risker för hälsa och miljö minimeras.

Ordlista

A, B, C

Allel	Även kallat genvarianter. I cellkärnan ligger det dubbelsträngade DNA:t packat i kromosomer som hos människor existerar i par där ena kromosomen ärvt från pappan och den andra från mamman. Gener (eller andra DNA-sekvenser) finns därför i två varianter och kallas alleler. Växter och enstaka djur kan ha fler än två alleler.
Antigen	Ett ämne som startar ett immunsvaret.
Antikropp	Proteiner som är en del av immunsvaret och bildas av B-celler. Antikroppar upptäcker och kan ”flagga” för antigen som kommer från till exempel virus. Det leder till att andra immunceller aktiveras.
Arvsmassa	Den totala mängden DNA i en cell. Samma sak som genom.
Baspar	DNA-spiralen är en dubbelsträngad molekyl som binds samman via kvävebaser. Kvävebasen adenin (A) binder till kvävebasen tymin (T) och bildar basparet A-T. Kvävebasen guanin (G) binder till kvävebasen cytosin (C) och de bildar basparet G-C.
Basredigering	En genomredigeringsteknik som används för att ändra enstaka baspar i arvsmassan.
Bt-gröda	En gröda som modifierats med gener från bakterien <i>Bacillus thuringiensis</i> och därmed ger grödan motståndskraft mot vissa arter av skadegörande insekter.
CAR-T-celler	CAR står för chimär antigenreceptor. Används för att modifiera T-celler i samband med immunterapi för behandling av cancer.
Cas	En förkortning av engelskans <i>CRISPR associated protein</i> . En grupp enzymer som kan klippa DNA.
Cell	Kroppens ”byggsten”, den funktionella och strukturella enheten i alla levande organismer. Blir fler genom delning. En cell upprätthåller en egen ämnesomsättning och de flesta celler (utom röda blodkroppar och blodplättar) har en uppsättning av arvsmassan.

A, B, C

Cisgen organism	En genetiskt modifierad organism där det DNA organismen modifierats med isolerats från samma eller korsningsbar art.
CRISPR/Cas9	En genomredigeringsteknik som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan. Förkortningen CRISPR står för <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> . CRISPR/Cas9 är ett komplex bestående av Cas9 som är det enzym som gör ett klipp i DNA-sekvensen och ett guide-RNA som innehåller information om var i DNA-sekvensen klippet ska utföras.

D, E, F

DNA	Förkortning av deoxiribonukleinsyra (eng. <i>deoxyribonucleic acid</i>). Den molekyl som utgör den genetiska informationen i alla levande organismer. Består av en sekvens av enheter som kallas nukleotider. Kromosomer är uppbyggda av DNA. Hos människan innehåller varje kroppscell bortåt två meter DNA.
Domesticering	De genetiska förändringar en vild djur- eller växtart genomgår när den via mänsklig påverkan blir mer eller mindre beroende av människan. Husdjur och odlade grödor är domesticerade. Begreppet härstammar från det latinska ordet <i>domus</i> som betyder hem/hushåll.
EFSA	Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet. Eng. <i>European Food Safety Authority</i>
Embryo	Ett tidigt stadium i ett djurs eller en växts utveckling.
Enzymer	Proteiner som utför (katalyserar) kemiska reaktioner.

D, E, F

Epigenetik Syftar på förändringar i genuttryck (geners aktivitet) som inte är ett resultat av förändringar i DNA-sekvensen.

EU-domstolen Tolkar EU:s lagstiftning och ser till att den följs och tillämpas på samma sätt i alla EU-länder och vid alla EU-institutioner. Består av en domare från varje medlemsstat och elva generaladvokater.

EU-direktiv En rättsakt som sätter upp mål som medlemsstaterna ska uppnå, men de får själva bestämma hur det ska gå till.

EU-förordning Bindande rättsakt som ska tillämpas i sin helhet. Gäller direkt och lika i alla medlemsstater.

EU-kommissionen Föreslår och genomför EU:s lagstiftning och politik. Kommissionens ordförande fördelar ansvarsområdena bland de 28 kommissionärerna (en från varje medlemsstat). Det löpande arbetet i kommissionen sköts av personalen vid de olika avdelningarna, de så kallade generaldirektoraten. Varje generaldirektorat ansvarar för ett visst politikområde. Frågor som rör genetiskt modifierade växter ligger under generaldirektoratet för hälsa och livsmedel, förkortat Sante.

Feromoner Ämne som sprids för att påverka en annan individs beteende. Ofta för att locka en partner.

Fettsyror Uppbyggda av en kedja av kolatomer, väte och syre. Olika fettsyror innehåller olika många kolatomer och kan vara mättade eller omättade. En fettsyra kallas omättad när det finns en eller flera dubbelbindningar mellan kolatomerna. Mellan kolatomerna i en mättad fettsyra finns bara en bindning.

D, E, F

Fungicider	Bekämpningsmedel mot svamp
------------	----------------------------

Fotosyntes	Den process i växter som omvandlar koldioxid och vatten till kolhydrater och syre.
------------	--

Förhandsavgörande	Om en domstol i en medlemsstat är osäker på hur en lagstiftning ska tolkas kan den vända sig till EU-domstolen och begära ett förhandsavgörande, en tolkning av lagstiftningen.
-------------------	---

G, H

Gen	En bit av arvsmassans DNA-sekvens som kan vara en ritning över hur ett protein ska konstrueras. Det finns också gener som ger upphov till RNA som inte översätts till proteiner.
-----	--

Gendrivare	En DNA-sekvens som ser till att en viss gen eller genvariant (allel) nedärvs i större utsträckning än förväntat i en sexuellt reproducerande art.
------------	---

Generaldirektorat	En avdelning inom EU kommissionen som ansvarar för ett eller flera sakområden till exempel hälsa och livsmedelssäkerhet.
-------------------	--

Genetiskt modifierad organism (GMO)	Används vanligtvis om en organism i vilken nytt DNA introducerats i arvsmassan med gentekniska metoder. För en utförligare förklaring och undantag, se sidan 8: Vad är en genetiskt modifierad organism?
-------------------------------------	--

Genetik	Ärftlighetslära.
---------	------------------

Genom	Den totala mängden DNA i en cell. Kallas även arvs massa.
-------	---

G, H

Genomredigering	En genteknik som möjliggör riktade mutationer i arvsmassan. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar och inkluderar till exempel CRISPR/Cas9 och TALEN. Kallas ibland även genredigering eller geneditering.
Genprodukt	DNA-sekvensen i en gen fungerar som instruktioner för hur ett protein ska tillverkas av cellen. I ett mellansteg bildas en kopia av genen, ett mRNA. Vissa gener har en RNA-molekyl som slutprodukt, till exempel ett transport-RNA (tRNA) som för ut mRNA ur cellkärnan till proteintillverkningen.
Gensax	Tekniker som kan användas för att introducera riktade mutationer i arvsmassan till exempel CRISPR/Cas9 och TALEN.
Genterapi	En behandlingsform där patientens genetiska information eller hur det uttrycks förändras. Ofta rör det sig om att en korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad och sjukdomsalstrande gen.
Genuttryck	När en gen transkriberas och dess information översätts till ett mRNA som transporteras till ribosomerna där det används som en mall vid proteintillverkningen. En gen kan ha ett högt eller lågt uttryck vilket beskriver hur mycket mRNA som bildas.
Glukos	En sockerart som är en av de viktigaste energikällorna för både djur och växter.
Grödor	Odlade växter inom jordbruket.
Guide-RNA	I sammanhanget CRISPR/Cas9, en kort sekvens RNA som binder till ett specifikt ställe i arvsmassan. Är designat för att visa var i sekvensen Cas9-enzymet ska klippa.

G, H

Hemoglobin	Ett protein i röda blodceller som sköter syrgastransporten.
------------	---

I, K, L

Immunceller	Vita blodkroppar. Celler med funktioner i immunsvaret.
-------------	--

Immunterapi	Behandling som går ut på att förmå patientens eget immunsvaret att mer effektivt bekämpa cancer. Vid en viss form av immunterapi genmodifieras immunceller för att bli bättre på att hitta och döda cancerceller.
-------------	---

Insekticid	Medel för att bekämpa insektsangrepp.
------------	---------------------------------------

Invasiv art	En art vars introduktion eller spridning har konstaterats hota eller negativt inverka på biologisk mångfald och relaterade ekosystemtjänster.
-------------	---

<i>In vitro</i>	Den latinska termen för i glaset. När celler, vävnader, eller hela växter odlas i en petriskål, provrör eller liknade kallas det <i>in vitro</i> -odling.
-----------------	---

<i>In vivo</i>	Betyder 'i livet' och syftar på biologiska processer eller experiment som sker inuti en organism.
----------------	---

Klinisk prövning	En undersökning på människor av ett läkemedels säkerhet och behandlingseffekt.
------------------	--

I, K, L

Kromosomer	Strukturer i cellen som består av DNA. Antalet kromosomer varierar mellan olika växt- och djurarter, människan har 46.
------------	--

Kvalificerad majoritet	Det antal röster som krävs för att ett beslut ska tas om till exempel godkännande av en viss genetiskt modifierad gröda för kommersiell användning. Nås inte kvalificerad majoritet blir det varken ett ja eller ett nej. För att nå kvalificerad majoritet krävs att 55 procent av medlemsstaterna röstar för ett visst förslag och att dessa stater företräder minst 65 procent av EU:s sammanlagda befolkning.
------------------------	---

Kvävebaser	Organiska föreningar som innehåller kväveatomer. En beståndsdel av nukleotider som bygger upp till exempel DNA.
------------	---

M, N, O

Malaria	Sjukdom som orsakas av encelliga organismer som tillhör släktet <i>Plasmodium</i> . Sjukdomen sprids av <i>Anopheles</i> -myggor.
---------	---

Mikroorganism	Organismer som är osynliga för blotta ögat till exempel bakterier, arkeer, encelliga djur som amöbor och ciliater och encelliga alger.
---------------	--

Mutagenes	En process som leder till att en mutation uppstår. Kan vara naturlig eller induceras med hjälp av till exempel mutationsframkallande ämnen.
-----------	---

Mutationer	Förändringar i DNA-sekvensen. Kan uppstå spontant som ett kopieringsfel vid celledelningen eller induceras av omgivande faktorer som till exempel strålning. Sprids till kommande generationer om de uppstår i könsceller. Kan vara gynnsamma, skadliga eller neutrala.
------------	---

M, N, O

Nanopartikel	En partikel vars storlek i diameter är i storleksordningen nanometer (en miljarddels meter). Tillräckligt små för att ta sig in och ut ur celler och kan därför nyttjas som transportör av till exempel läkemedel.
--------------	--

Nya genomiska tekniker (NGT)	Ett uttryck som myntats inom EU för att beskriva tekniker som kan förändra det genetiska materialet hos en organism och som tagits fram eller utvecklats efter 2001 då direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön antogs.
------------------------------	---

Nukleinsyra	Kedjor av sammanlänkade nukleotider till exempel DNA och RNA.
-------------	---

Nukleotider	Byggstenarna i nukleinsyrorna DNA och RNA. Består av en kvävebas, en sockermolekyl och en eller flera fosfatgrupper. Kvävebaserna i DNA är adenin (A), tymin (T), guanin (G) och cytosin (C). I RNA är tymin utbytt mot uracil U. Sockret i DNA är deoxyribos och i RNA ribos.
-------------	--

Nyckelart	En art som har stor betydelse för andra arters överlevnad i ett ekosystem.
-----------	--

Organism	En levande varelse med egen ämnesomsättning, till exempel en växt, ett djur eller en bakterie.
----------	--

P, R

Patogen	Sjukdomsframkallande organism
---------	-------------------------------

Population	En grupp individer av samma art som finns inom ett visst område vid samma tidpunkt.
------------	---

P, R

Protein	Organiska ämnen som är en av huvudbeståndsdelarna i allt levande. De består av ihopveckade kedjor av aminosyror.
Proteinkodande gen	Gener som beskriver hur aminosyror ska sammankopplas för att ett visst protein ska konstrueras.
Receptor	Ett mottagarprotein på utsidan eller inuti celler som tar emot och vidarebefordrar signaler.
Reproduktion	Fortplantning.
Resistens	Motståndskraft
Riktade mutationer	Specifika genetiska förändringar som introduceras i en organisms arvs massa med till exempel genredigeringstekniker.
RNA	Förkortning av ribonukleinsyra (eng. <i>ribonucleic acid</i>). Den molekyl som bland annat levererar informationen som finns i DNA:t till proteintillverkningen, då kallas den mRNA.
Rådet	Kort för Europeiska unionens råd. Samlar ministrar från EU:s medlemsstater för att anta lagar och samordna politiken. Vilka ministrar som deltar beror på vilka frågor som avhandlas.

S, T, V, Z

Sekvensbestämning	Vid sekvensbestämning tar man reda på vilka nukleotider som finns i en DNA- eller RNA-molekyl, eller en hel arvsmassa, och i vilken ordning de sitter. Det går också att sekvensbestämma ett protein och ta reda på vilka aminosyror som finns i proteinet. Även kallat sekvensering.
-------------------	---

Stamceller	Ursprunget till kroppens alla specialiserade celler. Nybildas under hela livet.
------------	---

Sort	En samling plantor som är genetiskt identiska eller nästan identiska och tydligt avviker från andra samlingar. Efter förökning behåller en sort sina särskiljande egenskaper. Till exempel är King Edward en potatissort och Bintje en annan. Regleras i Utsädesförordningen 2000:1330. Ansvarig myndighet är Jordbruksverket.
------	--

Stapelföda	Föda som ligger till grund för den daglig kosten. Varierar mellan olika länder och regioner.
------------	--

T-celler	En typ av vita blodkroppar (immunceller) som ingår i immunsvaret.
----------	---

Teknikneutral lagstiftning	Innebär att det är en produkts säkerhet som står i fokus och inte vilken förädlingsteknik som använts.
----------------------------	--

Terapeutisk gen	En funktionell gen som används vid genterapi för att ersätta en muterad gen som orsakar sjukdom.
-----------------	--

Transgen organism	En genetiskt modifierad organism där det DNA som organismen modifierats med kommer från en icke korsningsbar art.
-------------------	---

Virusvektor	Ett genmodifierat virus som fungerar som transportörer av nytt genetiskt material vid genterapi. Kan ta sig in i celler och i arvsmassan men har modifierats så att de inte kan föröka sig inne i
-------------	---

S, T, V, Z

värdcellen och ska inte orsaka sjukdom. Kallas även virala vektorer.

Växtskyddsmedel

Används för att skydda grödor från till exempel patogener, skadegörande insekter och ogräs. Herbicider, insekticider och fungicider är växtskyddsmedel.

REFERENSER

1. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2019 - ISAAA Brief 55-2019 | ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/55/default.asp>.
2. Seppelt, R., Klotz, S., Peiter, E. & Volk, M. Agriculture and food security under a changing climate: An underestimated challenge. *iScience* **25**, (2022).
3. FAO. *Gene editing and agrifood systems*. (FAO, 2022).
doi:10.4060/cc3579en.
4. EC study on new genomic techniques.
https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/ec-study-new-genomic-techniques_en.
5. Canales, C. & Fears, R. The Role of Science, Technology, and Innovation for Transforming Food Systems in Europe. in *Science and Innovations for Food Systems Transformation* (eds. von Braun, J., Afsana, K., Fresco, L. O. & Hassan, M. H. A.) 763–777 (Springer International Publishing, 2023).
doi:10.1007/978-3-031-15703-5_40.
6. Fears, R. & Canales, C. The Role of Science, Technology and Innovation in Transforming Food Systems Globally. in *Science and Innovations for Food Systems Transformation* (eds. von Braun, J., Afsana, K., Fresco, L. O. & Hassan, M. H. A.) 831–847 (Springer International Publishing, 2023).
doi:10.1007/978-3-031-15703-5_44.
7. HB4 Wheat| GM Approval Database- ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=574&Event=HB4%20Wheat>.
8. UPDATE 1-Argentina becomes first country to authorize planting GMO wheat. *Successful Farming*
<https://www.agriculture.com/markets/newswire/update-1-argentina-becomes-first-country-to-authorize-planting-gmo-wheat> (2022).
9. AAT709A| GM Approval Database- ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=543&Event=AAT709A>.
10. Event EE1| GM Approval Database- ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=351>.
11. Shelton, A. M. *et al.* Bt Brinjal in Bangladesh: The First Genetically Engineered Food Crop in a Developing Country. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **11**, a034678 (2019).
12. DHA Canola| GM Approval Database- ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=527>.
13. MON87429| GM Approval Database- ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=561>.
14. LBFLFK| GM Approval Database- ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=554>.
15. The seeds have germinated. <https://ethz.ch/en/news-and-events/eth-news/news/2022/11/the-seeds-have-germinated.html>.
16. The science behind Golden Rice. http://goldenrice.org/Content2-How/how1_sci.php.
17. Vitamin A deficiency. <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/vitamin-a-deficiency>.

18. Golden Rice. *International Rice Research Institute*
<https://www.irri.org/golden-rice> (2018).
19. Malusog Rice harvested | PRRI. *Philippine Rice Research Institute*
<https://www.philrice.gov.ph/malusog-rice-harvested/> (2022).
20. Kettenburg, A. J., Hanspach, J., Abson, D. J. & Fischer, J. From disagreements to dialogue: unpacking the Golden Rice debate. *Sustain Sci* **13**, 1469–1482 (2018).
21. De Steur, H., Stein, A. J. & Demont, M. From Golden Rice to Golden Diets: How to turn its recent approval into practice. *Glob Food Sec* **32**, 100596 (2022).
22. Multi-nutrient rice against malnutrition. <https://ethz.ch/en/news-and-events/eth-news/news/2017/08/multi-nutrient-rice-against-malnutrition.html>.
23. Singh, S. P., Gruissem, W. & Bhullar, N. K. Single genetic locus improvement of iron, zinc and β -carotene content in rice grains. *Sci Rep* **7**, 6883 (2017).
24. Biotech regulator clears field trials of indigenously developed GM mustard. *The Indian Express* <https://indianexpress.com/article/india/gm-mustard-india-transgenic-crop-field-trials-8230706/> (2022).
25. Akhatar, J., Kumar, H. & Kaur, H. Recent Progress in Brassica Hybrid Breeding. in *Plant Male Sterility Systems for Accelerating Crop Improvement* (eds. Bohra, A., Parihar, A. K., Naik SJ, S. & Chandra, A.) 195–219 (Springer Nature, 2022). doi:10.1007/978-981-19-3808-5_9.
26. Understanding GM mustard: what is it, and how has it been achieved? *The Indian Express* <https://indianexpress.com/article/explained/understanding-gm-mustard-8231981/> (2022).
27. Padma, T. V. When will India approve its first GM food crop? *Nature* **611**, 648–649 (2022).
28. India ‘deeply engaged’ in developing GM seeds for 13 crops. *Reuters* (2022).
29. Simire, M. Elated Nigerian farmers harvest first batch of biotech-potatoes. *EnviroNews Nigeria* <https://www.environewsnigeria.com/elated-nigerian-farmers-harvest-first-batch-of-biotech-potatoes/> (2022).
30. Brazil greenlights first gene-edited, drought-resistant soybean. *valorinternational*
<https://valorinternational.globo.com/agribusiness/news/2022/12/14/brazil-greenlights-first-gene-edited-drought-resistant-soybean.ghtml>.
31. Reuters. Kenya lifts ban on genetically modified crops in response to drought. *Reuters* (2022).
32. Kenya approves GMOs after 10-year ban. *Alliance for Science*
<https://allianceforscience.org/blog/2022/10/kenya-approves-gmos-after-10-year-ban/>.
33. Bubolz, J. *et al.* Genetically modified (GM) late blight-resistant potato and consumer attitudes before and after a field visit. *GM Crops & Food* **13**, 290–298 (2022).
34. Rigling, D. & Prospero, S. *Cryphonectria parasitica*, the causal agent of chestnut blight: invasion history, population biology and disease control. *Molecular Plant Pathology* **19**, 7–20 (2018).
35. American Chestnut | The American Chestnut Project | ESF.
<https://www.esf.edu/chestnut/>.
36. Newhouse, A. E. *et al.* Transgenic American chestnuts show enhanced blight resistance and transmit the trait to T1 progeny. *Plant Science* **228**, 88–97 (2014).

37. Powell, W. A., Newhouse, A. E. & Coffey, V. Developing Blight-Tolerant American Chestnut Trees. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **11**, a034587 (2019).
38. Deregulation of Darling 58. *The American Chestnut Foundation* <https://acf.org/resources-deregulation-darling58/>.
39. Newhouse, A. E. & Powell, W. A. Intentional introgression of a blight tolerance transgene to rescue the remnant population of American chestnut. *Conservat Sci and Prac* **3**, (2021).
40. Meissle, M., Naranjo, S. E. & Romeis, J. Does the growing of Bt maize change abundance or ecological function of non-target animals compared to the growing of non-GM maize? A systematic review. *Environmental Evidence* **11**, 21 (2022).
41. Agriculture, U. S. D. of. Genetically modified corn found to not damage non-target organisms. <https://phys.org/news/2022-06-genetically-corn-non-target.html>.
42. Yan, D. *et al.* Genetic modification of flavone biosynthesis in rice enhances biofilm formation of soil diazotrophic bacteria and biological nitrogen fixation. *Plant Biotechnology Journal* **20**, 2135–2148 (2022).
43. Smit, M. CRISPR-Engineered Rice Enhances the Natural Production of Fertilizer. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News* <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/crispr-engineered-rice-enhances-natural-production-of-fertilizer/> (2022).
44. Borrill, P. *et al.* An autoactive *NB-LRR* gene causes *Rht13* dwarfism in wheat. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **119**, e2209875119 (2022).
45. New Green Revolution gene discovery sows hope of drought resilient wheat. *John Innes Centre* <https://www.jic.ac.uk/press-release/new-green-revolution-gene-discovery-sows-hope-of-drought-resilient-wheat/> (2022).
46. Vernet, A. *et al.* High-frequency synthetic apomixis in hybrid rice. *Nat Commun* **13**, 7963 (2022).
47. Li, S. *et al.* Genome-edited powdery mildew resistance in wheat without growth penalties. *Nature* **602**, 455–460 (2022).
48. News: Multiplex CRISPR Could be Universal Path for Resistance to Major Plant Disease. *CRISPR Medicine* <https://crisprmedicineneeds.com/news/multiplex-crispr-could-be-universal-path-for-resistance-to-major-plant-disease/>.
49. Wang, N. *et al.* Inactivation of a wheat protein kinase gene confers broad-spectrum resistance to rust fungi. *Cell* **185**, 2961-2974.e19 (2022).
50. Mahmood, M. A., Naqvi, R. Z. & Mansoor, S. Engineering crop resistance by manipulating disease susceptibility genes. *Molecular Plant* **15**, 1511–1513 (2022).
51. Kromdijk, J. *et al.* Improving photosynthesis and crop productivity by accelerating recovery from photoprotection. *Science* **354**, 857–861 (2016).
52. Effektivare fotosyntes och högre skörd med hjälp av genmodifiering – Gentekniknämnden. <https://www.genteknik.se/effektivare-fotosyntes-och-hogre-skord-med-hjalp-av-genmodifiering/>.
53. Devlin, H. & correspondent, H. D. S. New GM soya beans give 25% greater yield in global food security boost. *The Guardian* (2022).
54. De Souza, A. P. *et al.* Soybean photosynthesis and crop yield are improved by accelerating recovery from photoprotection. *Science* **377**, 851–854 (2022).

55. da Fonseca-Pereira, P. *et al.* Using synthetic biology to improve photosynthesis for sustainable food production. *J Biotechnol* **359**, 1–14 (2022).
56. Chen, W. *et al.* Convergent selection of a WD40 protein that enhances grain yield in maize and rice. *Science* **375**, eabg7985 (2022).
57. Yirka, B. & Phys.org. Using CRISPR to turn off genes in corn and rice to improve crop yields. <https://phys.org/news/2022-03-crispr-genes-corn-rice-crop.html>.
58. Kamal, N. *et al.* The mosaic oat genome gives insights into a uniquely healthy cereal crop. *Nature* **606**, 113–119 (2022).
59. Havrens hela genuppsättning publicerat i tidskriften Nature | ScanOats. <https://scanoats.se/havrens-hela-genuppsattning-publicerat-i-tidskriften-nature/>.
60. Huang, Y. *et al.* THP9 enhances seed protein content and nitrogen-use efficiency in maize. *Nature* **612**, 292–300 (2022).
61. A gene variant in maize that increases protein content. *Nature* (2022) doi:10.1038/d41586-022-03336-w.
62. Halford, N. G., Raffan, S. & Oddy, J. Progress towards the production of potatoes and cereals with low acrylamide-forming potential. *Current Opinion in Food Science* **47**, 100887 (2022).
63. Acrylamide. https://food.ec.europa.eu/safety/chemical-safety/contaminants/catalogue/acrylamide_en.
64. Raffan, S. *et al.* Wheat with greatly reduced accumulation of free asparagine in the grain, produced by CRISPR/Cas9 editing of asparagine synthetase gene TaASN2. *Plant Biotechnology Journal* **19**, 1602–1613 (2021).
65. Genome-edited wheat to reduce cancer risk from toast. <https://www.ukri.org/news/genome-edited-wheat-to-reduce-cancer-risk-from-toast/>.
66. Alarcón-Reverte, R. *et al.* Induced mutations in ASPARAGINE SYNTHETASE-A2 reduce free asparagine concentration in the wheat grain. *Crop Science* **62**, 1484–1496 (2022).
67. Europe's first gene-edited wheat trials see breakthrough. *Farmers Weekly* <https://www.fwi.co.uk/arable/variety-selection/europes-first-gene-edited-wheat-trials-see-breakthrough> (2022).
68. Kim, J. H. *et al.* Increasing the resilience of plant immunity to a warming climate. *Nature* **607**, 339–344 (2022).
69. Climate change is making plants more vulnerable to disease. New research could help them fight back: To keep food on the table in a warming world, researchers are bolstering plant immunity against the heat. *ScienceDaily* <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/06/220629121138.htm>.
70. Napier, J. A. Something in the air. *Nat Sustain* 1–2 (2022) doi:10.1038/s41893-022-00954-0.
71. Wang, H.-L. *et al.* Insect pest management with sex pheromone precursors from engineered oilseed plants. *Nat Sustain* 1–10 (2022) doi:10.1038/s41893-022-00949-x.
72. Butelli, E. *et al.* Enrichment of tomato fruit with health-promoting anthocyanins by expression of select transcription factors. *Nat Biotechnol* **26**, 1301–1308 (2008).
73. Nonaka, S., Arai, C., Takayama, M., Matsukura, C. & Ezura, H. Efficient increase of γ -aminobutyric acid (GABA) content in tomato fruits by targeted mutagenesis. *Sci Rep* **7**, 7057 (2017).
74. Waltz, E. GABA-enriched tomato is first CRISPR-edited food to enter market. *Nature Biotechnology* **40**, 9–11 (2021).

75. Matsuo, M. & Tachikawa, M. Implications and Lessons From the Introduction of Genome-Edited Food Products in Japan. *Frontiers in Genome Editing* **4**, (2022).
76. Li, J. *et al.* Biofortified tomatoes provide a new route to vitamin D sufficiency. *Nat. Plants* **8**, 611–616 (2022).
77. Van Der Straeten, D. & Strobbe, S. Tomatoes supply the ‘sunshine vitamin’. *Nat. Plants* **8**, 604–606 (2022).
78. Souffriau, B. *et al.* Polygenic Analysis of Tolerance to Carbon Dioxide Inhibition of Isoamyl Acetate “Banana” Flavor Production in Yeast Reveals MDS3 as Major Causative Gene. *Appl Environ Microbiol* **88**, e00814-22.
79. Jester, B. W. *et al.* Development of spirulina for the manufacture and oral delivery of protein therapeutics. *Nat Biotechnol* **40**, 956–964 (2022).
80. Carlson, D. F. *et al.* Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nat Biotechnol* **34**, 479–481 (2016).
81. Whitworth, K. M. *et al.* Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nat Biotechnol* **34**, 20–22 (2016).
82. Commissioner, O. of the. FDA Makes Low-Risk Determination for Marketing of Products from Genome-Edited Beef Cattle After Safety Review. *FDA* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-makes-low-risk-determination-marketing-products-genome-edited-beef-cattle-after-safety-review> (2022).
83. Transgenic glowing fish invades Brazilian streams. <https://www.science.org/content/article/transgenic-glowing-fish-invades-brazilian-streams>.
84. Hoermann, A. *et al.* Gene drive mosquitoes can aid malaria elimination by retarding Plasmodium sporogonic development. *Science Advances* **8**, eabo1733 (2022).
85. Murphy, S. C. *et al.* A genetically engineered Plasmodium falciparum parasite vaccine provides protection from controlled human malaria infection. *Science Translational Medicine* **14**, eabn9709 (2022).
86. *Redigering av det mänskliga genomet: somatisk och ärftlig*. (Statens medicinsk-etiska råd, 2022).
87. EMA. Breyanzi. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi> (2022).
88. EMA. First gene therapy to treat severe haemophilia A. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-severe-haemophilia> (2022).
89. Melenhorst, J. J. *et al.* Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. *Nature* **602**, 503–509 (2022).
90. Mackensen, A. *et al.* Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* **28**, 2124–2132 (2022).
91. Foy, S. P. *et al.* Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. *Nature* 1–10 (2022) doi:10.1038/s41586-022-05531-1.
92. UCL. World-first use of base-edited CAR T-cells to treat resistant leukaemia. *UCL News* <https://www.ucl.ac.uk/news/2022/dec/world-first-use-base-edited-car-t-cells-treat-resistant-leukaemia> (2022).
93. Cowan, M. J. *et al.* Lentiviral Gene Therapy for Artemis-Deficient SCID. *New England Journal of Medicine* **387**, 2344–2355 (2022).
94. Andres-Mateos, E. *et al.* Choice of vector and surgical approach enables efficient cochlear gene transfer in nonhuman primate. *Nat Commun* **13**, 1359 (2022).

95. Gurevich, I. *et al.* In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med* **28**, 780–788 (2022).
96. DNA-spiked gel heals the skin wounds of ‘butterfly children’. <https://www.science.org/content/article/dna-spiked-gel-heals-skin-wounds-butterfly-children>.
97. Qiu, Y. *et al.* On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. *Science* **378**, 523–532 (2022).
98. Ktori, S. Neurological Disorders May Be Treated by Gene Therapy Approach. *Inside Precision Medicine* <https://www.insideprecisionmedicine.com/topics/precision-medicine-topic/gene-therapy/neurological-disorders-may-be-treated-by-gene-therapy-approach/> (2022).
99. Philippidis, A. Novartis Confirms Deaths of Two Patients Treated with Gene Therapy Zolgensma. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News* <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/gene-therapy/novartis-confirms-deaths-of-two-patients-treated-with-gene-therapy-zolgensma/> (2022).
100. Magnani, A. *et al.* Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott–Aldrich syndrome. *Nat Med* **28**, 71–80 (2022).
101. Intellia and Regeneron Present Updated Interim Data from Phase 1 Study of CRISPR-based NTLA-2001 for the Treatment of Transthyretin (ATTR) Amyloidosis Demonstrating that Deep Serum TTR Reductions Remained Durable After a Single Dose - Intellia Therapeutics. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-and-regeneron-present-updated-interim-data-phase-1>.
102. Intellia Therapeutics Presents New Interim Data from First-in-Human Study of NTLA-2002 for the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) at the American College of Allergy, Asthma & Immunology 2022 Annual Scientific Meeting - Intellia Therapeutics. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-presents-new-interim-data-first-human>.
103. Editas Medicine Announces Clinical Data Demonstrating Proof of Concept of EDIT-101 from Phase 1/2 BRILLIANCE Trial | Editas Medicine. <https://ir.editasmedicine.com/news-releases/news-release-details/editas-medicine-announces-clinical-data-demonstrating-proof>.
104. Nishiyama, T. *et al.* Precise genomic editing of pathogenic mutations in RBM20 rescues dilated cardiomyopathy. *Science Translational Medicine* **14**, eade1633 (2022).
105. Vera, L. N. P. *et al.* Brain and visceral gene editing of mucopolysaccharidosis I mice by nasal delivery of the CRISPR/Cas9 system. *The Journal of Gene Medicine* **24**, e3410 (2022).
106. Statistik och rapporter. MOD <https://merorgandonation.se/statistik-och-rapporter>.
107. Samhället måste ta ställning till transplantation från djur. <https://smer.se/2022/11/30/samhallet-maste-ta-stallning-till-transplantation-fran-andra-arter/>.
108. Reardon, S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? *Nature* **601**, 305–306 (2022).
109. Griffith, B. P. *et al.* Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *New England Journal of Medicine* **387**, 35–44 (2022).
110. Krings, M. *et al.* Neandertal DNA Sequences and the Origin of Modern Humans. *Cell* **90**, 19–30 (1997).

111. Green, R. E. *et al.* A Draft Sequence of the Neandertal Genome. *Science* **328**, 710–722 (2010).
112. Krause, J. *et al.* The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature* **464**, 894–897 (2010).
113. Reich, D. *et al.* Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* **468**, 1053–1060 (2010).
114. Kjær, K. H. *et al.* A 2-million-year-old ecosystem in Greenland uncovered by environmental DNA. *Nature* **612**, 283–291 (2022).
115. Lost world in northern Greenland conjured from DNA in ancient soil. <https://www.science.org/content/article/lost-world-northern-greenland-conjured-dna-ancient-soil>.
116. Capdeville, N., Schindele, P. & Puchta, H. Getting better all the time — recent progress in the development of CRISPR/Cas-based tools for plant genome engineering. *Current Opinion in Biotechnology* **79**, 102854 (2023).
117. Chen, P. J. & Liu, D. R. Prime editing for precise and highly versatile genome manipulation. *Nat Rev Genet* 1–17 (2022) doi:10.1038/s41576-022-00541-1.
118. Al-Shayeb, B. *et al.* Diverse virus-encoded CRISPR-Cas systems include streamlined genome editors. *Cell* **185**, 4574–4586.e16 (2022).
119. Savage, N. Improving crop resilience with nanoparticles. *Nature* **608**, S16–S17 (2022).
120. Gillmore, J. D. *et al.* CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine* **385**, 493–502 (2021).
121. Twyford, A. D. The road to 10,000 plant genomes. *Nature Plants* **4**, 312–313 (2018).
122. African BioGenome Project – Genomics in the service of conservation and improvement of African biological diversity. <https://africanbiogenome.org/>.
123. 100,000 Genomes Project. *Genomics England* <https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/100000-genomes-project>.
124. Yarnall, M. T. N. *et al.* Drag-and-drop genome insertion of large sequences without double-strand DNA cleavage using CRISPR-directed integrases. *Nat Biotechnol* 1–13 (2022) doi:10.1038/s41587-022-01527-4.
125. PhD, J. L. PASTE Expands CRISPR Toolbox by Inserting Large Pieces of DNA. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News* <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/paste-expands-crispr-toolbox-by-inserting-large-pieces-of-dna/> (2022).
126. Nuñez, J. K. *et al.* Genome-wide programmable transcriptional memory by CRISPR-based epigenome editing. *Cell* **184**, 2503–2519.e17 (2021).
127. Colasante, G. *et al.* dCas9-Based Scn1a Gene Activation Restores Inhibitory Interneuron Excitability and Attenuates Seizures in Dravet Syndrome Mice. *Molecular Therapy* **28**, 235–253 (2020).
128. Moreno, A. M. *et al.* Long-lasting analgesia via targeted in situ repression of NaV1.7 in mice. *Science Translational Medicine* **13**, eaay9056 (2021).
129. Abstract Details | ASGCT 25th Annual Meeting. <https://annualmeeting.asgct.org/abstracts/abstract-details?abstractId=5944>.
130. Hoyt, S. J. *et al.* From telomere to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science* **376**, eabk3112 (2022).
131. Aganezov, S. *et al.* A complete reference genome improves analysis of human genetic variation. *Science* **376**, eabl3533 (2022).
132. Nurk, S. *et al.* The complete sequence of a human genome. *Science* **376**, 44–53 (2022).
133. Altemose, N. *et al.* Complete genomic and epigenetic maps of human centromeres. *Science* **376**, eabl4178 (2022).

134. Vollger, M. R. *et al.* Segmental duplications and their variation in a complete human genome. *Science* **376**, eabj6965 (2022).
135. Gershman, A. *et al.* Epigenetic patterns in a complete human genome. *Science* **376**, eabj5089 (2022).
136. Mc Cartney, A. M. *et al.* Chasing perfection: validation and polishing strategies for telomere-to-telomere genome assemblies. *Nat Methods* **19**, 687–695 (2022).
137. Formenti, G. *et al.* Merfin: improved variant filtering, assembly evaluation and polishing via k-mer validation. *Nat Methods* **19**, 696–704 (2022).
138. Riksdagsförvaltningen. Miljöbalk (1998:808) Svensk författningssamling 1998:1998:808 t.o.m. SFS 2022:1272 - Riksdagen.
https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/miljobalk-1998808_sfs-1998-808.
139. Riksdagsförvaltningen. Förordning (2002:1086) om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön Svensk författningssamling 2002:2002:1086 t.o.m. SFS 2020:832 - Riksdagen.
https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-20021086-om-utsattning-av-genetiskt_sfs-2002-1086.
140. Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG - Kommissionens uttalande. *OJ L* vol. 106 (2001).
141. Cartagena protocol on biosafety to the Convention on Biological Diversity: text and annexes. (Secretariat of the Convention on Biological Diversity, 2000).
142. Unit, B. The Cartagena Protocol on Biosafety. *The Biosafety Clearing-House (BCH)* <https://bch.cbd.int/protocol/> (2022).
143. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1829/2003 av den 22 september 2003 om genetiskt modifierade livsmedel och foder (Text av betydelse för EES). *OJ L* vol. 268 (2003).
144. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1830/2003 av den 22 september 2003 om spårbarhet och märkning av genetiskt modifierade organismer och spårbarhet av livsmedel och foderprodukter som är framställda av genetiskt modifierade organismer och om ändring av direktiv 2001/18/EG. *OJ L* vol. 268 (2003).
145. GMO | EFSA. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/gmo>.
146. PAFF committees. https://food.ec.europa.eu/horizontal-topics/committees/paff-committees_en.
147. Roper, J. *et al.* Repercussions of politicized regulation exemplified by compulsory new TC1507-maize 90-day rat feeding study. *Journal of Regulatory Science* **10**, 1–30 (2022).
148. Eriksson, D. *et al.* Options to Reform the European Union Legislation on GMOs: Risk Governance. *Trends in Biotechnology* **38**, 349–351 (2020).
149. GMO applications: overview and procedure | EFSA.
<https://www.efsa.europa.eu/en/applications/gmo>.
150. Växtnoden | Kungl. Skogs- och Lantbruksakademien.
<https://www.ksla.se/om-ksla/projekt/vaxtnoden/>.
151. Pricing innovation out of EU. *CropLife Europe*
<https://croplifeeurope.eu/resources/pricing-innovation-out-of-eu/>.
152. Riksdagsförvaltningen. Utsädesförordning (2000:1330) Svensk författningssamling 2000:2000:1330 t.o.m. SFS 2021:1194 - Riksdagen.

- https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/utsadesforordning-20001330-_sfs-2000-1330.
153. EU Member States' Voting for Authorizing Genetically Engineered Crops: a Regulatory Gridlock – GJAE – German Journal of Agricultural Economics. *GJAE - German Journal of Agricultural Economics* <https://www.gjae-online.de/articles/eu-member-states-voting-for-authorizing-genetically-engineered-crops-a-regulatory-gridlock/>.
 154. Amylopektinpotatisen Amflora – Gentekniknämnden. <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/vaxter/genmodifierade-grodor/starkelsepotatis/>.
 155. Organisms (GMO), E. P. on G. M. *et al.* Updated scientific opinion on plants developed through cisgenesis and intragenesis. *EFSA Journal* **20**, e07621 (2022).
 156. Jinek, M. *et al.* A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science* **337**, 816–821 (2012).
 157. Vives-Vallés, J. A. & Collonnier, C. The Judgment of the CJEU of 25 July 2018 on Mutagenesis: Interpretation and Interim Legislative Proposal. *Frontiers in Plant Science* **10**, (2020).
 158. *Confédération paysanne and Others v Premier ministre and Ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt*. (2018).
 159. Eriksson, D. *et al.* Options to Reform the European Union Legislation on GMOs: Scope and Definitions. *Trends in Biotechnology* **38**, 231–234 (2020).
 160. EU countries' controls. https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/post-authorisation/eu-countries-controls_en.
 161. New techniques in biotechnology. https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology_en.
 162. European Commission - Have your say. *European Commission - Have your say* https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13119-Legislation-for-plants-produced-by-certain-new-genomic-techniques/public-consultation_sv.
 163. Organisms (GMO), E. P. on G. M. *et al.* Criteria for risk assessment of plants produced by targeted mutagenesis, cisgenesis and intragenesis. *EFSA Journal* **20**, e07618 (2022).
 164. Spök, A., Sprink, T., Allan, A. C., Yamaguchi, T. & Dayé, C. Towards social acceptability of genome-edited plants in industrialised countries? Emerging evidence from Europe, United States, Canada, Australia, New Zealand, and Japan. *Frontiers in Genome Editing* **4**, (2022).
 165. Hundleby, P. & Harwood, W. Regulatory Constraints and Differences of Genome-Edited Crops Around the Globe. in *Genome Editing: Current Technology Advances and Applications for Crop Improvement* (eds. Wani, S. H. & Hensel, G.) 319–341 (Springer International Publishing, 2022). doi:10.1007/978-3-031-08072-2_17.
 166. Buchholzer, M. & Frommer, W. B. An increasing number of countries regulate genome editing in crops. *New Phytologist* **237**, 12–15 (2023).
 167. Sprink, T., Wilhelm, R. & Hartung, F. Genome editing around the globe: An update on policies and perceptions. *Plant Physiology* **kiac359** (2022) doi:10.1093/plphys/kiac359.
 168. [swissinfo.ch/urs](https://www.swissinfo.ch/eng/politics/swiss-parliament-paves-way-for-genome-editing/47412526). Swiss parliament paves way for genome editing. *SWI swissinfo.ch* <https://www.swissinfo.ch/eng/politics/swiss-parliament-paves-way-for-genome-editing/47412526>.

169. Genetic Technology (Precision Breeding) Bill - Parliamentary Bills - UK Parliament. <https://bills.parliament.uk/bills/3167>.
170. DN Debatt. "EU-domslutet om genteknik hotar nödvändig växtforskning". *DN.SE* <https://www.dn.se/debatt/eu-domslutet-om-genteknik-hotar-nodvandig-vaxtforskning/> (2018).
171. Kieu, N. P., Lenman, M., Wang, E. S., Petersen, B. L. & Andreasson, E. Mutations introduced in susceptibility genes through CRISPR/Cas9 genome editing confer increased late blight resistance in potatoes. *Sci Rep* **11**, 4487 (2021).
172. González, M. N. *et al.* Reduced Enzymatic Browning in Potato Tubers by Specific Editing of a Polyphenol Oxidase Gene via Ribonucleoprotein Complexes Delivery of the CRISPR/Cas9 System. *Frontiers in Plant Science* **10**, (2020).

Bilaga 1.

Särskilt yttrande (Katarina Luhr, MP) Gentekniknämnden 23-02-15

§10 Rapport Genteknikens utveckling 2022

Rapporten ger en grundlig genomgång av forskningsframgångarna med genteknik över året.

Dock ska Gentekniknämnden enligt sin förordning uttalat ta initiativ i frågor inom tillämpningsområdet för miljöbalkens regler om genteknik som kan kräva särskilda etiska överväganden eller vara förenade med risker. Nämnden ska också tillse att intresset för etiska frågor och säkerhetsfrågor upprätthålls och den allmänna debatten stimuleras.

Baserat på detta anser jag att rapporten hade vunnit på att ännu tydligare lyfta de risker som tidigare identifierats runt GMO, problematiken runt jordbrukssektorns och producenternas rätt att inte lida skada, behoven av tydligare regler vad gäller ansvarsfrågor och skadestånd och den diskussion som finns runt konsumentperspektivet och möjligheten för konsumenten att göra medvetna val. Det är tydligt att olika EU-länder har olika syn på GMO då en kvalificerad majoritet aldrig uppnåtts i kommittéomröstningar vad gäller GMO- ansökningar inom EU. Vad de länder som röstat nej har för argument för detta, samt hur EU-domstolen resonerade när de 2018 fastslog att genomredigerade organismer uppfyller kriterierna för att vara genetiskt modifierade organismer och att de inte ska undantas i lagstiftningen skulle också vara av intresse för den fortsatta debatten om ändringar av GMO-lagstiftningen och min förhoppning är att detta kommer tas i beaktande i kommande årsrapporter från nämnden.

Katarina Luhr (MP)

Gentekniknämnden c/o Vetenskapsrådet, Box 1035, SE-101 38 Stockholm

E-post: genteknik@genteknik.se

Webbplats: www.genteknik.se

Twitter: genteknik1