

Genteknikens utveckling 2023



Gentekniknämnden

The Swedish Gene Technology Advisory Board

Genteknikens utveckling 2023

Dnr 3.1.1-2023-034
ISBN 978-91-527-9264-3

Gentekniknämnden
c/o Vetenskapsrådet
Box 1035
101 38 Stockholm, Sverige

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	3
Förord	7
Ett axplock	8
1 Introduktion till genetik och genteknik	9
1.1 DNA är ärftlighetens molekyl.....	9
1.2 Mutationer leder till nya egenskaper.....	10
1.3 Vad är genteknik?.....	11
1.3.1 Genetisk modifiering via rekombinant DNA-teknik.....	11
1.3.2 Med genomredigering ändras befintligt DNA.....	12
1.3.3 Olika typer av genetisk modifiering.....	13
1.4 Hur genteknik används i samhället.....	14
1.4.1 Genetiskt modifierade mikroorganismer.....	14
1.4.2 Växtförädling och djuravel.....	14
1.4.3 Medicinsk behandling.....	15
1.5 Användningen av genteknik regleras i lagstiftningen.....	15
2 Transgena och genomredigerade växter	17
2.1 Introduktion.....	17
2.2 Odling av transgena grödor i världen.....	19
2.2.1 Amerika.....	19
2.2.2 Asien och Australien.....	20
2.2.3 Afrika.....	21
2.2.4 Europa.....	21
2.3 EU-odlad genetiskt modifierade majs är säker för människa och miljö...21	
2.4 Genetiskt modifierad kortvuxen majs godkänd i USA.....	22
2.5 Brasilien har godkänt odling av torktåligt vete.....	23
2.6 Kina godkände nya sorter genetiskt modifierad majs och sojaböna.....	24
2.7 Norge har godkänt olja från genetiskt modifierad raps för fiskfoder.....	24
2.8 Indien godkänner fältförsök med genetiskt modifierad potatis och banan.....	24
2.9 Stopp för odling av det gyllene riset på Filippinerna.....	25
2.10 Protein från ormbunke kan fungera som växtskyddsmedel mot insekter.....	26
2.11 Växter med specialdesignat antikropps försvar.....	27
2.12 Hur regleras genomredigerade grödor i världen?.....	28
2.13 Över 60 genomredigerade grödor undantagna reglering i USA.....	30
2.14 Japan gav grönt ljus till en genomredigerad stärkelsemajs.....	31
2.15 Grönt ljus för potatis som inte blir brun i Argentina.....	31
2.16 Banan som inte blir brun undantas reglering i Filippinerna.....	32
2.17 Databas visar stor bredd i forskningen kring genomredigerade grödor..	33
2.18 Växtskyddsrådet rapporterar att nya genomiska tekniker skulle kunna ge minskad användning av växtskyddsmedel.....	34
2.19 Ris med bred sjukdomsresistens med hjälp av genomredigering.....	34
2.20 Genomredigerade vindruvor med motståndskraft mot vinbladsmögel....	35
2.21 Genomredigerat vete blir torktåligt med längre rötter.....	37
2.22 Teff med kort strå med hjälp av genomredigering.....	37
2.23 Genomredigerat vete med mindre gluten men oförändrade bakegenskaper.....	39
2.24 Genomredigering för lägre koncentration cyanid i kassava.....	39
2.25 Förädling av fältkrassing till en olje gröda med hjälp av CRISPR/Cas9.....	40

2.26	CRISPR kan minska klimatavtrycket inom pappersindustrin.....	40
3	Genetiskt förändrade djur	42
3.1	Introduktion	42
3.2	Höns skyddas mot fågelinfluensa med CRISPR/Cas9.....	42
3.3	Genterapi steriliserar katter utan operation.....	43
3.4	Genomredigerade silkeslarver spinner spindeltråd.....	44
3.5	Invasiva myggor kontrolleras med genteknik.....	45
3.6	Colombia ger grönt ljus till genomredigerade grisar resistent mot PRRS	45
4	Människa och medicin.....	47
4.1	Introduktion	47
4.2	Genterapier med terapeutisk gen i virusvektor	47
4.2.1	Totalt sjutton genterapier har godkänts av EU-kommissionen.....	48
4.2.2	Genterapi för behandling av hemofili B godkänd 2023	49
4.2.3	Genterapi mot ovanlig form av medfödd dövhet.....	49
4.3	CAR-T, genterapi som cancerbehandling.....	50
4.3.1	Patienter med myasthenia gravis hjälpta av CAR-T-cellterapi.....	52
4.3.2	Risk för ny cancer efter CAR-T-cellterapi utreds.....	52
4.4	Genomredigerande behandlingar	52
4.4.1	Första CRISPR/Cas9-baserade behandlingen godkänns	53
4.4.2	CRISPR/Cas9 <i>in vivo</i> för behandling av transtyretinamyloidosis.....	54
4.4.3	CRISPR/Cas9 <i>in vivo</i> för behandling hereditärt angioödem	54
4.4.4	Ärftligt högt kolesterol kontrolleras med genomredigering	55
4.4.5	Ärftlig genomredigering är inte tillåtet.....	55
4.4.5.1	Forskare varnar för att använda CRISPR/Cas9 på mänskliga embryon.....	56
4.5	Xenotransplantation.....	57
4.5.1	Två hjärtpatienter har genomgått xenotransplantation	57
4.5.2	Mänskliga stamceller utvecklas till njurar i grisembryon.....	58
5	DNA-sekvensering och genetiska tester.....	59
5.1	Introduktion	59
5.2	Genomik – studier av hela genom	59
5.2.1	Kartläggning av 240 däggdjurs genom.....	60
5.2.2	Största databasen med mänskliga genomsekvenser lanserad	60
5.2.3	Människans Y-kromosom fullständigt kartlagd	61
5.2.4	Bondbönans gigantiska genom sekvenserat	61
5.3	Digital sekvensinformation är än så länge ” <i>open access</i> ”	62
5.4	Genetiska tester.....	63
5.4.1	Kliniska genetiska tester.....	63
5.4.2	Hemmatest som marknadsförs av företag.....	64
5.4.2.1	Företag erbjuder möjlighet att välja embryo efter sekvensering ..	64
5.5	Forskare varnar för att genteknik kan användas i hybridkrigsföring	65
6	Snabb teknikutveckling på området genomredigering	66
6.1	Introduktion	66
6.2	Cas-Clover – effektivt både i humana celler och i växter.....	67
6.3	Nytt verktyg för att integrera stora DNA-segment i genomet	67
6.4	Ympa in CRISPR/Cas9 för transgenfri redigering	68
6.5	Eukaryoter har CRISPR/Cas-liknande system.....	68
6.6	NICER- ett nytt verktyg för att korrigera mutationer	69

7	Syntetisk biologi.....	70
7.1	Introduktion	70
7.2	Bagerijäst fungerar med 50 procent syntetiskt genom.....	70
7.3	Syntetisk genreglering som styr växtrötters förgrening.....	71
7.4	Jäst som får energi av solljus	72
7.5	Bakterier som är immuna mot virus.....	73
7.6	AI-assisterad proteindesign ger helt nya proteiner	73
8	RNA-teknik	75
8.1	Introduktion	75
8.2	Nobelpris för upptäckter om mRNA-teknik	76
8.2.1	Billigare och mer flexibla vacciner med mRNA-teknik.....	76
8.2.2	Individanpassat mRNA-vaccin kan skydda mot återfall i cancer....	77
8.2.3	<i>In vitro</i> -transkriberat mRNA ger fler oavsiktliga proteiner.....	78
8.3	RNA-redigering.....	78
8.4	Tysta ned gener med antisens och RNA-interferens.....	79
8.4.1	Växtskyddsmedel baserat på RNAi mot Coloradoskalbaggen	80
9	Miljöbalkens påverkan på forskning och utveckling inom genteknikområdet	81
9.1	Introduktion	81
9.1.1	Miljöbalken, EU-direktiv och förordningar som reglerar genetiskt modifierade organismer.....	81
9.1.2	Bedömning av risk inför avsiktlig utsättning.....	83
9.1.3	Vissa läkemedel kräver godkännande i enlighet med utsättningsdirektivet.....	85
9.1.3.1	Fem ansökningar om kliniska prövningar i Sverige under 2023 ..	85
9.1.4	Fältförsök med genetiskt modifierade växter	86
9.1.5	Godkännande av genetiskt modifierade växter för utsläppande på EU-marknaden.....	86
9.1.6	Genetiskt modifierade växter på EU:s marknad	88
9.1.7	Cartagenaprotokollet - en internationell reglering av genetiskt modifierade organismer.....	89
9.1.8	Lagstiftningen kring genetiskt modifierar organismer har ett teknikfokus	90
9.1.9	Organismer modifierade med slumpmässig mutagenes undantas i lagstiftningen	91
9.1.10	Organismer modifierade med riktad mutagenes undantas inte i lagstiftningen	92
9.1.11	EU-kommissionens studie om NGT	93
9.1.12	Förslag på en ny förordning för växter förädlade med vissa nya genomiska tekniker.....	94
9.1.12.1	Lagförslaget förhandlades i EU-parlamentet och ministerrådet under hösten 2023.....	95
9.2	Analys av hur dagens lagstiftning påverkar svensk forskning och utveckling	96
9.2.1	Onödigt krav på miljöriskbedömning för många kliniska prövningar?.....	96
9.2.2	Särskilt växtforskning och förädling påverkas kraftigt av dagens lagstiftning.....	97
9.2.3	Mycket svensk forskning på växter - modellväxter, grödor och träd - där genteknik används	98
9.2.4	Fältförsök sker i liten skala och i få EU-länder	98

9.2.5 Ytterst lite kommersiell odling men relativt omfattande import – men inte till Sverige.....	99
9.2.6 EU tappar i konkurrens i växtforskning och nya genomiska tekniker	101
9.2.7 Lagändring kan lyfta forskning och utveckling på växter modifierade med nya genomiska tekniker.....	102
9.2.8 Gentekniknämndens slutsatser om EU-kommissionens lagförslag om NGT-växter.....	103
Ordlista	106
Referenser.....	119

Förord

Gentekniknämnden ska enligt förordning 2007:1075 årligen 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 i huvudsak på vetenskapliga artiklar publicerade i internationella tidskrifter, information från EU-kommissionen och andra EU-institutioner, pressmeddelanden och publicerade sammandrag av vetenskapliga texter. Alla illustrationer i rapporten har gjorts av Gunilla Elam som har copyright.

Se Protokoll för Gentekniknämndens sammanträde 2024-02-14, tillgängligt på www.genteknik.se, för beslut om rapporten.

Stockholm, 14 februari 2024

Gentekniknämnden

Ett axplock

- Storbritannien antog *Genetic Technology (Precision Breeding) Act* som lyfter ut genomredigerade organismer, som här kallas precisions-förädlade, för separat reglering från genetiskt modifierade organismer. Lagen kommer till en början tillämpas bara på växter och i England (sid. 29).
- I USA har fler än 60 genomredigerade växter undantagits reglering och många av dem kan nu komma ut på marknaden (sid. 30).
- En genomredigerad potatis som inte blir brun om den skadas har undantagits reglering i Argentina. Den kan nu vidareförädlas och så småningom komma ut på marknaden (sid. 31).
- Det är tio år sedan den första växten genomredigerades med CRISPR/Cas9. Nu samlar en databas över 800 vetenskapliga artiklar med 80 olika genomredigerade grödor som fått många olika egenskaper, de flesta inriktade mot olika hållbarhetsmål (sid. 33).
- Höns har fått skydd mot att bli sjuka i fågelinfluensa med hjälp av CRISPR/Cas9. Ännu är skyddet inte heltäckande men försöket är lovande (sid.42).
- En genterapi för behandling av hemofili B (blödarsjuka) godkändes inom EU (sid. 49).
- En CAR-T-cellterapi gav positiv behandlingseffekt hos patienter med autoimmuna sjukdomen myasthenia gravis (sid. 52).
- Den första CRISPR-baserade genterapin har godkänts. Behandlingen godkändes i Storbritannien och USA och är utvecklad mot de två blodsjukdomarna sicklecellanemi och beta-thalassemi (sid. 53).
- Behandling med basredigering prövas för första gången och ger en positiv behandlingseffekt mot ärftligt högt kolesterol (sid. 55).
- En jästsvamp med ett till hälften artificiellt genom överlever och växer. Aldrig förr har forskare lyckats byta ut en så stor andel DNA mot syntetiskt DNA i en eukaryot organism (sid. 70).
- EU-kommissionen lade fram ett förslag på ny förordning som lyfter ut växter förädlade med nya genomiska tekniker (t.ex. CRISPR/Cas9) från reglering enligt gällande lagstiftning för genetiskt modifierade organismer, om de kan anses vara ekvivalenta med konventionellt förädlade växter (sid. 95).

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 mänskoeägg finns i en bakterie eller i ett maskrosfrö all information som behövs för att skapa en helt ny individ. Den genetiska informationen lagras i molekylerna 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.

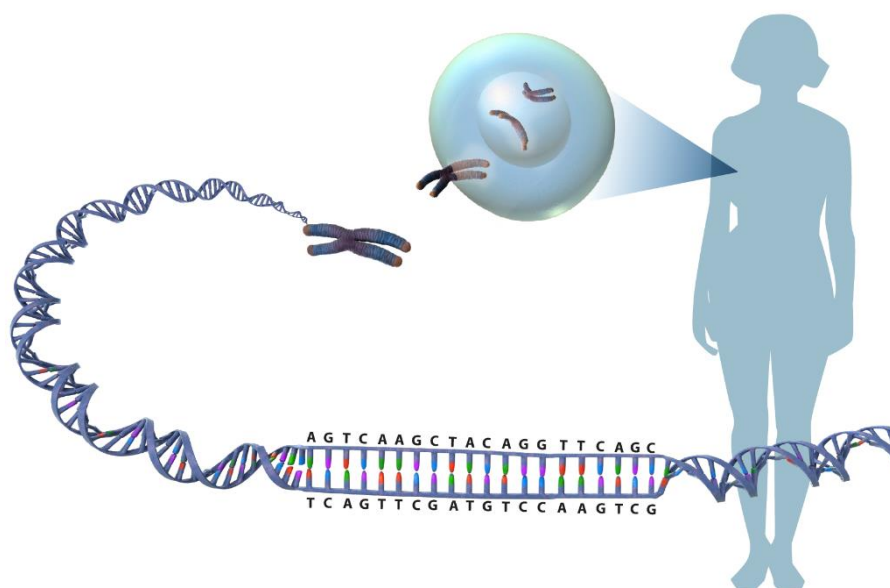


Bild 1. Den genetiska koden består av DNA som ligger packat i cellkärnan i strukturer som kallas kromosomer. Varje cell har en kopia av den genetiska koden, som kallas för individens genom (arvs massa).

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 celledning. Det innebär att en eller ett fåtal nukleotider tappas eller tillkommer. Om nukleotider läggs till kallas det insertion, om nukleotider försvinner kallas det deletion. Om en kvävebas ändras utgör förändringen en SNP (från engelskans *Single Nucleotide Polymorphism*), en enbaspolymorfism på svenska (bild 2). De flesta mutationer är neutrala vilket innebär att de inte har någon inverkan på individen. Men till exempel 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 genomet som innefattar hela eller delar av kromosomer kan också uppstå spontant på grund av till exempel kopieringsfel.

Mutationer kan också induceras för att tvinga fram nya egenskaper. Inom framför allt växtförädlingen inducerar man tusentals mutationer slumpmässigt utspridda över växtens genom med strålning och mutagena ämnen för att öka den genetiska variationen och därigenom ge växterna olika nya egenskaper. När växten odlas upp kan växtförädlaren välja ut de plantor som verkar ha fått önskvärda egenskaper. Tekniken kallas slumpmässig mutagenes. Med nyare genomredigeringstekniker som till exempel CRISPR/Cas9 kan en enskild punktmutation induceras på en förutbestämd plats i genomet med hög precision. Det kallas för riktad mutagenes (se 1.3.2).

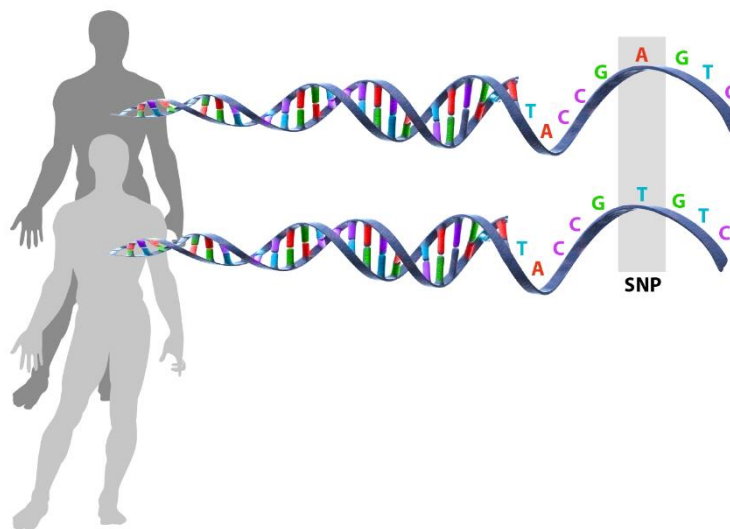


Bild 2. Exempel på en vanlig genetisk variation, en enbaspolymorfi, som på engelska kallas *single nucleotide polymorphism*, SNP. Vi människor skiljer oss från varandra med många tusentals SNP:ar.

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.

1.3.1 Genetisk modifiering via rekombinant DNA-teknik

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 celler och integrerar dem i växtens 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* integrerar 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.

1.3.2 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 mutationer på specifika platser i genomet, så kallade riktade mutationer. Teknikerna baseras på enzymer som kan guidas till specifika ställen i genomet och där klipper av DNA-strängarna. När DNA-brottet lagas av cellens egna reparationssystem så uppstår en ny mutation, en insertion eller deletion, som ofta leder till 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 ger 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. Arbetet med 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 endonukleaset, 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 i princip 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. Med detaljerad kunskap om olika geners funktioner i kombination med tillgång till artens hela genomsekvens går det att designa ett guide-RNA för att bestämma exakt var, i vilken gen, som en mutation ska induceras. En enda mutation kan vara det som krävs för att ändra en egenskap.

1.3.3 Olika typer av genetisk modifiering

Om nytt DNA förs in i organismen eller om man ändrar på den genetiska koden med hjälp av mutagenes, som slumpmässig eller riktad mutagenes med genomredigering, blir det en genetiskt modifierad organism, enligt den definition som råder inom EU. I de fall nytt DNA förs in i organismen så skiljer man 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 icke-korsningsbar art. Vid genomredigering kan befintligt DNA ändras, utan att nytt DNA tillförs. Det går också att använda genomredigering så att nytt DNA förs in och då blir resultatet riktad trans- eller cisgenes.

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. I alla tre fallen så klipper CRISPR/Cas9 av DNA-strängen och cellens reparationsystem 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 (bild 4). 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 en längre ny DNA-sekvens in som introduceras i lagningen. SDN3 liknar därför resultatet av transgenes eller cisgenes.

Även om definitionen av en genetiskt modifierad organism inom EU-lagstiftningen omfattar flera olika typer av modifieringar av DNA menas ändå oftast transgena organismer, som alltså har fått en eller flera gener från en annan art, när man talar om genetiskt modifierade organismer (ibland förkortat GMO).

SDN1

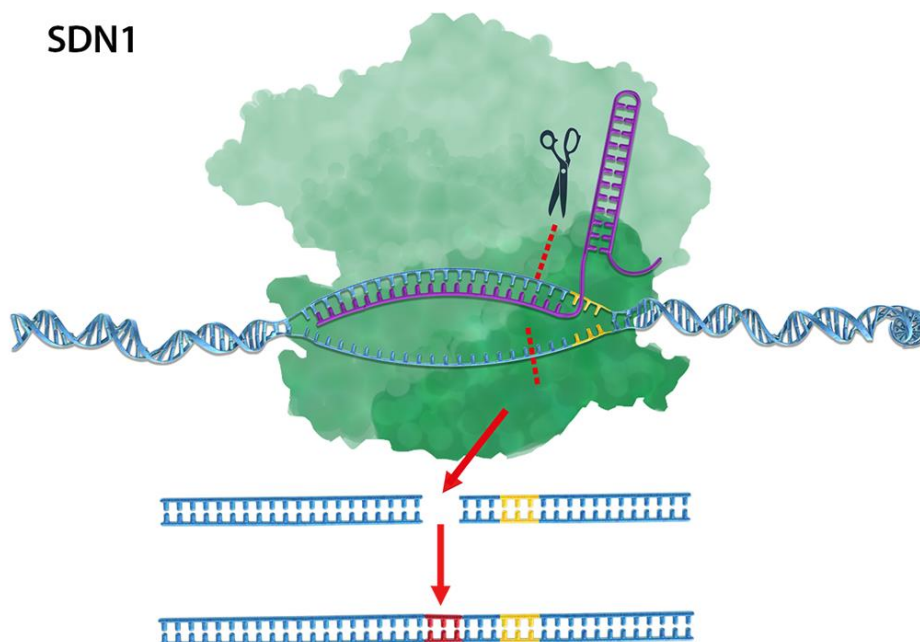


Bild 4. CRISPR/Cas9 består av enzymet Cas9 (grön), som bär ett guide-RNA (lila). Cas9 letar efter specifika korta sekvenser (gult). När en sådan är funnen öppnar Cas9 upp DNA-spiralen (blå). Om guide-RNA:t då kan baspara klipper Cas9 av DNA-strängarna. Därefter lagar cellen dubbelsträngsbrottet, och då uppstår en mutation. SDN1-mutationer uppkommer när cellens reparationssystem lagar brottet utan att något templat (mall) används.

1.4 Hur genteknik används i samhället

Genteknik används idag rutinmässigt inom medicinsk och molekylärbiologisk forskning. Det möjliggör för forskare att studera gener, dess funktioner 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.

1.4.1 Genetiskt modifierade mikroorganismer

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.

1.4.2 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. År 1980 skapades det första transgena djuret (en mus), och några år senare, 1983, kom de första vetenskapliga publikationerna som visade att det även är möjligt att skapa transgena växter. Det dröjde till 1994 innan den första genetiskt modifierade växtprodukten kom ut på marknaden (om man inte räknar med växter som modifierats med slumpvis mutagenes, vilket använts sedan 1930-talet). Den första transgena växten på marknaden var en tomat med fördröjd mognad och godkändes i USA. År 2023 odlades genetiskt modifierade (transgena) växter på drygt 200 miljoner hektar, främst i Nord- och Sydamerika. Få genetiskt modifierade djur finns idag på marknaden men några exempel är en transgen lax (i USA och Kanada) och två genomredigerade matfiskar (i Japan).

1.4.3 Medicinsk behandling

Genteknik används som medicinsk behandling i form av bland annat genterapier. Den hittills vanligaste behandlingsstrategin vid en genterapi är att föra in en ny gen i en patients celler. Den nya genen kan kompensera för en muterad gen som orsakar sjukdom, eller, som i en typ av cancerbehandling, utrusta cellerna med en ny receptor som upptäcker cancerceller och riktar ett immunsvaret mot sjukdomen. Den nya genen transporteras oftast in i cellen med hjälp av ett virus som modifierats genetiskt så att det inte kan spridas och orsaka sjukdom. Det kallas för en virusvektor. Både virusvektorn och cellerna som mottar den nya genen är 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.

1.5 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 9 "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 sprids och påverkar populationer av växter, 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. I många länder bedömer man att riktade mutationer har en lägre risknivå än om man introducerar art-främmande DNA, och därför lättar man på regelverket, eller tillåter undantag, för vissa typer av genomredigerade organismer. Under sommaren 2023 lade EU-kommissionen fram ett förslag på en ny förordning för genomredigerade och cisgena växter. Det här förslaget beskrivs mer i kapitel 9.

2 Transgena och genomredigerade växter

2.1 Introduktion

Modern växtforskning och förädling kan spela en central roll för framtidens bioekonomi, utveckling av förnybara produkter, biobränslen och för att ge robustare grödor tåligare mot klimatförändringar och extrema väderhändelser. Det menar EU-kommissionen i sin studie om nya genomiska tekniker (NGT), FN:s livsmedels och jordbruksorganisation (FAO) och flera rapporter som nyligen publicerats som resultat av FN:s toppmöte för hållbara livsmedelssystem som hölls 2021. FAO menar i en ny rapport att bioteknik kan vara särskilt viktigt för utvecklingen av jordbruket i utvecklingsländer. Rapporterna betonar också de möjligheter som kommer med NGT som genomredigering. 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, men också träd med ved bättre anpassad för pappersmassa-produktion eller framtagande av nya oljeväxter för utvinning av biodiesel.¹⁻⁵

Under de senaste tjugo åren har skett en enorm teknikutveckling inom biologin och gentekniken. Forskare har tillgång till och kan generera tusentals sekvenser av växters hela genom. De kan analysera aktiviteten av alla gener i växtens enskilda celler samtidigt, och med avancerade algoritmer ta reda på vilka gener som styr andra gener och vilka processer de är inblandade i. Forskare kan generera mutationer i specifika gener för att i labbet analysera effekten av detta och därigenom gå från hypotes till prövning av en specifik gens funktion. Via samarbeten, databaser med information om geners funktioner, existerande mutanter och sekvensdatabaser har kunskaperna om hur växters utveckling och fysiologi regleras på genetiskt och molekylär nivå ökat lavinartat. All den här kunskapen kan nu användas för att med precision förädla grödor, träd, och andra växter för olika ändamål.

Genteknik kan användas dels för att introducera en ny gen och dels för att ändra, till exempel slå ut, en befintlig gen. Om genen som introduceras kommer från en art som inte kan korsa sig så blir det en transgen växt. Det kan till exempel handla om att en gen från bakterien *Bacillus thuringiensis* förts in i majs, för att ge majsen motståndskraft mot insektsangrepp, en användning som idag är mycket spridd och som leder till kraftiga minskningar i behovet av att använda kemiska insektsmedel. Man kan också föra in en gen från en nära besläktad växt. Det ger då i stället det man kallar en cisgen växt. Genen skulle ha kunnat förts över utan hjälp av genteknik, men det innebär också en blandning av genom med den andra individen, och en risk att goda egenskaper försvinner i det fortsatta förädlingsarbetet. Ett exempel är att flytta över en resistensgen mot patogenen *Phytophthora infestans* som orsakar potatisbladmögel från en motståndskraftig potatissläkting till vanlig matpotatis.



Bild 5. Bland de transgena genetiskt modifierade grödor som är godkända för odling i vissa länder finns papaya, majs, bomull, potatis, raps, squash, sojaböna, aubergin, sockerrör och äpple.

CRISPR/Cas9, eller liknande molekylära verktyg, kan riktas mot en eller flera gener i växten. Det ger då ett brott på DNA-strängen på det ställe forskaren eller förädlaren bestämmer. När cellen sedan själv lagar brottet uppstår ofta en mutation i genen, oftast genom att någon nukleotid tillkommer eller försvinner, vilket i regel ger upphov till en icke-funktionell gen. Ett exempel kan vara en mutation i en gen som ger växten känslighet för angrepp av *Phytophthora infestans*. Ofta är motståndskraften starkare men mer specifik mot en speciell patogen om en resistensgen förts över, än om en känslighetsgen slagits ut. Å andra sidan ger en mutation i en känslighetsgen inte sällan motståndskraft mot fler patogener, och kanske också andra typer av stress.

Transgena, eller genetiskt modifierade, organismer regleras i olika länders biosäkerhetslagstiftning, och kräver en rigorös riskbedömning för att godkännas. I många länder undantas genomredigerade växter och ibland också cisgena växter från reglering, eftersom inget artfrämmande DNA förts in. Flera olika sådana växter har under senare år fått grönt ljus att undantas reglering och är på väg ut på marknaden i flera länder.

I det här kapitlet beskrivs översiktligt hur odlingen av transgena grödor ser ut i världen och ger några exempel på sådana växter. Störst utveckling sker bland växter förädlade med genomredigering. En databas samlar mer än 800 vetenskapliga artiklar om över 80 olika arter av grödor som fått olika förändringar med hjälp av genomredigeringsteknik. Nedan följer några aktuella exempel från 2023.

2.2 Odling av transgena grödor i världen

Totalt 27 länder odlade genetiskt modifierade grödor under 2022, på en area om på sammanlagt drygt 202 miljoner hektar, enligt siffror från Agbioinvestor. Det är en ökning om knappt 40 miljoner hektar på 10 år. Odlingssytan motsvarar en femtedel av den totala arean av Europa – men odlingen i Europa utgör en ytterst liten andel. I stället är det Central- och Sydamerika, följt av Nordamerika som har störst areal med genetiskt modifierade grödor.

Nära hälften av arealen var genetiskt modifierad sojaböna, en tredjedel är majs och drygt en tiondel är bomull. Andra genetiskt modifierade grödor med transgena förändringar, alltså där en gen från en annan art introducerats, är raps, aubergin, potatis, sockerbeta, sockerrör, alfalfa, äpple, papaya, ananas, squash och vete (bild 5). Över 80 procent av all bomull som odlas är genetiskt modifierad, med sojaböna tätt därefter på knappt 74 procent. För majs handlar det om en tredjedel av all majs och för raps en fjärdedel. För vete och ris är andelen som är genetiskt modifierad mycket liten.^{6–10}

2.2.1 Amerika

USA är det land som har störst areal med genetiskt modifierade grödor. *US Department of Agriculture* (USDA) presenterade under 2023 en sammanställning av odlade grödor i USA. Den visar att mer än hälften är genetiskt modifierade med åtminstone ett event (en transgen). Majs dominerar i USA. Genetiskt modifierad majs, sojaböna och bomull började odlas 1996 i USA och dominerade över icke-modifierad redan efter några år. År 2020 var över 90 procent av all majs, sojaböna och bomull som odlas i USA genetiskt modifierad. Av dem har i princip alla en eller flera gener som ger motståndskraft mot ogräsmedel (herbicidtolerans). Nästan alla bär också en gen från bakterien *Bacillus thuringiensis* som gör att de producerar ett protein som är dödligt för primärt specifika fjärilslarver som äter av grödan. Utöver majs, sojaböna och bomull är också nästan all raps och sockerbeta som odlas genetiskt modifierad. I landet odlas också genetiskt modifierad alfalfa, potatis, papaya, squash och äpplen. Även Kanada har stora arealer genetiskt modifierade grödor.

Brasilien är hack i häl på USA och har kraftigt ökat sin odlingsareal med genetiskt modifierade grödor de senaste åren. I Brasilien odlas den största arealen genetiskt modifierad soja i världen (drygt 40 miljoner hektar). Odlingen domineras av både herbicidtolerant och insektsresistent sojaböna. Genetiskt modifierad majs och bomull odlas, och arealen ökar för alla tre grödor.

Även i Argentina dominerar sojaböna, även om odlingsarealen minskar, vilket beror på att en del multinationella fröföretag har lämnat den argentinska marknaden. I Argentina finns världens tredje största areal odlad genetiskt modifierad majs. Man odlar också genetiskt modifierad bomull. Argentina är det första landet i världen att odla ett genetiskt modifierat torktolerant vete.

Flera andra latin- och sydamerikanska länder odlar också genetiskt modifierad majs, sojaböna och bomull. I Kuba har man utvecklat egna genetiskt modifierade grödor som majs, sojaböna, sockerrör och bönor. I Mexiko driver nuvarande

regering i stället på för en minskning av odling och import av genetiskt modifierade grödor, till exempel genetiskt modifierad majs från USA.

2.2.2 Asien och Australien

I Asien är arealen med genetiskt modifierade grödor betydligt mindre än i Syd- och Nordamerika. Indien dominerar med drygt 12 miljoner hektar.

Insektsresistent genetiskt modifierad bomull är den gröda som odlas mest i Indien och når över 90 procent av den bomull som odlas. Ingen herbicidtolerant bomull odlas. Indien satsar på utveckling av flera olika andra genetiskt modifierade grödor, även om det också finns ett motstånd mot detta i landet. I Pakistan odlas insektsresistent bomull och utgör även här över 90 procent av den bomull som odlas.

På Filippinerna har genetiskt modifierad majs odlats sedan 2004. Idag uppgår insektsresistent och herbicidtolerant majs till knappt 30 procent av all majs landet odlar. Under 2022 odlades genetiskt modifierat ris för första gången. Filippinerna är det första landet i världen där det så kallade gyllene riset godkännts för kommersiell odling och här har det introducerats i lokala genetiska varianter av ris av risforskningsinstitut. Det gyllene riset är modifierat för att producera betakaroten i riskornen som är röda, gula och orangea pigment som finns i många blommor, frukter och grönsaker till exempel morötter. I kroppen omvandlas betakaroten till A-vitamin som många människor har brist av i utvecklingsländer. Filippinerna har också godkänt insektsresistent brinjal (aubergin) men den har inte börjat odlas kommersiellt ännu (se också 2.9).

Bangladesh har utvecklat och började odla insektsresistent brinjal, så kallade Bt-brinjal, under 2014. 2022 odlades Bt-brinjal av 65 000 lantbrukare i Bangladesh, och utgör mer än hälften av all aubergin som odlas i landet.

Vietnam introducerade genetiskt modifierad majs under 2015 och odlingen har ökat sedan dess, och är nu nära 20 procent. Samtidigt har landet lagt ett förbud på glyfosat, vilket lett till att ökningen av genetiskt modifierad herbicidtolerant majs inte ökat mer än det gjort. I Myanmar är 75 procent av den bomull landet odlar genetiskt modifierad bomull.

I Indonesien odlas sedan 2019 ett genetiskt modifierat sockerrör, som utvecklats av ett statsägt socker-plantageföretag och som ger torktålighet till sockerröret. Den utgör drygt 30 procent av allt sockerrör som odlas. Sedan 2022 odlas också genetiskt modifierad majs. Också genetiskt modifierad potatis är godkänt men har inte odlats kommersiellt i landet ännu.

I Kina odlas knappt 3 miljoner hektar med insektsresistent bomull, vilket är 90 procent av landets bomullsodlingsareal, men minskar på grund av beslut från landets regering. I stället väntas odlingen av genetiskt modifierad majs öka (se 2.6).

I Australien ökar arealerna med genetiskt modifierade grödor kraftigt, huvudsakligen raps och bomull. Bomullen är nära 100 procent genetiskt modifierad (insektsresistent), medan rapsen utgör cirka 30 procent. Anledningen

till att andelen inte är högre är att man i stor utsträckning odlar en herbicidtolerant raps som inte är genetiskt modifierad, utan som framtagits med konventionell förädling.

2.2.3 Afrika

I Afrika ökar odlingen av genetiskt modifierade grödor. Sydafrika står för över 90 procent av all genetiskt modifierad gröda som odlas på kontinenten. Det är främst majs (vilket når knappt 90 procent av den majs som odlas, framför allt majs som är både herbicidtolerant och insektsresistent) men också herbicidtolerant och insektsresistent bomull och herbicidtolerant sojaböna som odlas. I Sudan, Etiopien och Kenya odlas insektsresistent bomull, vilket också är i försöksfas i Nigeria. I Nigeria har insektsresistent ögonböna utvecklats, och den började odlas kommersiellt under 2022. Under senare år har ett antal afrikanska länder utarbetat lagstiftningar kring genetiskt modifierade organismer. I flera afrikanska länder har man stärkt sin bioteknikforskning och i flera länder är olika genetiskt modifierade grödor under utveckling.

2.2.4 Europa

I Europa odlas endast en insektsresistent genetiskt modifierad majs (MON 810) på mindre arealer i Spanien och Portugal. I Spanien odlas majsen främst där den europeiska majsmodten är ett stort problem omkring Ebro-floden i Aragon, Katalonien och Navarra. I Portugal odlas den i centrala och södra delarna i regionen Alentejo. Odlingsarealerna i både Spanien och Portugal har minskat under senare år.

2.3 EU-odlad genetiskt modifierade majs är säker för människa och miljö

European Food Safety Authority (Efsa) har på uppdrag av EU-kommissionen granskat den 2021-års övervakningsrapport för den genetiskt modifierade insektsresistent majs MON810. Odlingsytan i Spanien uppgick till 96 906 ha och i Portugal till 4321 ha år 2021. Majsen uttrycker proteinet Cry1Ab från jordbakterien *Bacillus thuringiensis*. När skadeinsekten majsmodts larver äter av majsen får de i sig proteinet. Protein binder en specifik receptor i tarmen på larven och orsakar hål som dödar den. Det finns en oro för att skadeinsekter ska utveckla resistens mot Cry-proteinet, men det ser man inte i de insekter som samlats in i närheten av MON810-odlingar och analyserats i Spanien och Portugal. Däremot sågs oväntade skador på majsen i Girona i Spanien, vilket ändå kan tyda på att det finns insekter med resistens i det området.

Här behöver bevakningen av potentiell resistensutveckling hos majsmodt intensifieras framöver. Det finns krav på zoner med icke insektsresistent majs runt om de åkrar där MON810 odlas som en åtgärd för att undvika att insekterna utvecklar resistens. Det här följs noga av odlarna i Portugal, men bara delvis av odlarna i Spanien. Efsa säger att det är extra viktigt att föreskrifter om zoner med icke insektsresistent majs följs. Det är också viktigt att odlarna håller koll på om ogräset teosint, som växer vilt i Mexiko och som majsen härstammar från,

sprider sig i områden med MON810-odlingar, eftersom teosint är den enda växt som majs skulle kunna korsa sig med.

Ingen negativ påverkan på miljön, eller människors eller djurs hälsa har rapporterats i enkätundersökningar till odlare, och inte heller i nyare vetenskapliga rapporter. Efsa drar slutsatsen att MON810 är säkert för människa och miljö, samma slutsats som man tidigare också kommit fram till i riskbedömningen av majsen.¹¹

2.4 Genetiskt modifierad kortvuxen majs godkänd i USA

I USA har *U.S. Food and Drug Administration*, USDA, godkänt en majs som modifierats genetiskt för att bli kortare än vanlig majs. USDA har i uppgift att utvärdera om det finns risk för att en växt skulle utvecklas till ett ogräs och påverka odlingen av andra växter. Man konstaterar att det inte finns någon sådan risk med den korta majsen.

Under 1900-talets mitt förädlades både ris och vete med konventionella tekniker får att få kortare strå. Ett kortare strå blir mer stadigt och grödan går inte av eller lägger sig lika lätt vid regn och kraftig vind. När växten inte behöver lägga lika mycket energi på att bilda ett långt strå kan också mer energi gå till axet och förmodligen också rotsystemet. De här ris- och vetesorterna gav upphov till stora skördeökningar under 1900-talets andra hälft.



Bild 6. Stora skördeförluster av majs efter en storm i Iowa, USA. Under 2023 godkändes en genetisk modifierad kortvuxen majs som bättre står emot vind. Foto: Lisa Schmitz/NATIONAL WEATHER SERVICE/WIKIMEDIA

Numera känner man väl till de genetiska och molekylära orsakerna till kortväxtheten hos vete och ris. Man vet att växthormonet gibberellin är viktigt för cellsträckning och att växter där antingen känsligheten för hormonet eller där biosyntesen av hormonet är störd blir kortväxta. Den här kunskapen har ett förädlingsföretag nu utnyttjat för att åstadkomma en kortvuxen majs. Man har gjort det genom att genetiskt modifiera nivåerna av hormonet gibberellin i specifika vävnader i majs. Den här strategin behövdes för att inte också påverka utvecklingen av blad, blommor och majscolvar. Resultatet av mycket forskning är nu en majs som är 30 till 40 procent kortare än en icke-modifierade. Det här gör en stor skillnad då en del moderna majssorter kan bli hela fyra meter höga, även om de flesta blir mellan 2,5 och 3,5 meter. Majsen kan då också planteras tätare och det blir lättare för lantbrukaren att komma ut i fält för att gödsla under den tid i växtens utveckling när den har störst behov, det vill säga när majscolven utvecklas. Det innebär också att det blir lättare att behandla med växtskyddsmedel från traktor, så behandling via flygplan kan undvikas. Den står även emot storm bättre (bild 6).

Samma företag har tagit fram tre olika varianter med kort majs med konventionell förädling specifikt för den amerikanska mellanvästern. Tidigare har företaget förädlat fram en kort majs anpassad för Mexiko, som odlas sedan 2007 och är mycket produktiv.

Att använda genetisk modifiering gör att förädlaren enklare kan introducera egenskapen i olika genetiska bakgrunder, anpassade för olika regioner och klimat. Den tid man sparar på den här typen av förädling kan dock ätas upp av en längre fas av utvärdering och riskbedömning av en transgen gröda. Även om USDA nu har godkänt den genetiskt modifierade korta majsen kommer det ta flera år innan det kommer ut på marknaden. Majsen har också modifierats med en annan gen som ger insektsresistens vilket innebär att den även måste godkännas av *Environmental Protection Agency*, EPA. Företaget har nu tagit fram en genomredigerad kort variant som troligen kan undantas reglering av USDA och därmed snabbare kan komma ut på marknaden.¹²⁻¹⁴

2.5 Brasilien har godkänt odling av torktåligt vete

Argentina och Brasilien är de största veteproducenterna i Latinamerika. Oro kring livsmedelsförsörjningen på grund av Rysslands krig mot Ukraina och den torka som i Argentina halverat veteskörden, har lett till en minskad skepticism i Brasilien mot det genetiskt modifierad vete som odlas i Argentina, och som tidigare bara godkänts för import till Brasilien. Vetet har fått en gen från solros kallad *HB4* som ger ökad torktålighet. Odling i Argentina har visat att det gav 40 procent högre skörd än konventionellt vete under torka. Under 2023 har brasilianska myndigheter godkänt HB4-vetet för odling, som andra land i världen efter Argentina. USA, Colombia, Nya Zeeland, Australien, Nigeria och Sydafrika har tidigare godkänt vetet för import för livsmedel och foder, och Indonesien har godkänt det för import för foder.^{15, 16}

2.6 Kina godkände nya sorter genetiskt modifierad majs och sojaböna

Kina är världens näst största majsodlare och även det land som importerar mest majs. Majsen används främst som foder till Kinas stora svin- och kycklingbesättningar. I och med spänningar i samröret med USA och Rysslands anfallskrig mot Ukraina vill Kina nu öka sin självförsörjningsgrad, för att minska sitt importberoende. I oktober 2023 godkände Kina odling av 37 olika genetiskt modifierade majssorter och 14 sojabönsorter. Man planerar därmed att ta marknadsandelar värda närmare en miljard amerikanska dollar inom åtta år. Under 2024 planerar man plantera mer än dubbelt så mycket genetiskt modifierad majs som under 2023. Detta betyder en ökning från omkring en till två procent av all majs som odlas i Kina så det är ändå en förhållandevis liten, kontrollerad ökning. Kina satsar också stort på genomredigering. Man uppskattar att omkring 40 procent av den majs och sojaböna som odlas i landet kommer vara genomredigerad inom sex år och då ersätta de lågavkastande sorter som odlas idag. En ökad inhemsk produktion, vilket väntas bli följderna av att man introducerar genetiskt modifierade grödor, följs noga av de länder som idag exporterar majs och andra grödor till Kina.^{17, 18}

2.7 Norge har godkänt olja från genetiskt modifierad raps för fiskfoder

Under 2023 har för första gången en ansökan om att få använda en genetiskt modifierad produkt behandlats i Norge. Det handlar om en rapsolja från en genetiskt modifierad raps för användning i fiskfoder. Oljan är rik på långa omega-3-kedjor. Växtoljor från icke genetiskt modifierad soja och raps har, till skillnad från fiskolja, normalt kortare omega-3 kedjor, och saknar de långa omega-3 kedjorna som fisken mår bra av. De norska myndigheterna konstaterar att oljan inte medför några risker för vare sig hälsa eller miljö och har godkänt import och användning i fiskfoder av denna. Oljan måste märkas så att det framgår att den kommer från en genetiskt modifierad raps, men fisken som äter den behöver inte märkas.¹⁹

2.8 Indien godkänner fältförsök med genetiskt modifierad potatis och banan

Sedan Indien godkände insektsresistent bomull 2002 har utvecklingen på området stått relativt stilla. Det beror på en utbredd skepticism mot genetiskt modifierade grödor i landet. Under 2009 godkändes Bt-brinjal för kommersiell odling. Det är en insektsresistent aubergin som godkändes för kommersiell odling i Bangladesh 2013, och sedan dess fått ett brett användande av lantbrukare i landet. I Indien uppstod i stället oro kring dess säkerhet och påverkan på miljön och myndigheterna lade ett moratorium på kommersiell odling av Bt-brinjal som ännu gäller.

Under 2022 godkändes dock fältförsök med genetiskt modifierad senap i Indien. Fältförsöket mötte stort motstånd och det är nu ett fall som tagits till landets

högsta domstol där motståndare mot genetiskt modifierade grödor yrkar på ett förbud. Under 2023 har trots detta ytterligare några godkännanden av fältförsök gjorts. Bland annat för potatis som är resistent mot potatisbladmögel och banan som modifierats för att få ökat järninnehåll och utgöra en källa för A-vitamin. Bananen har fått en gen från en annan bananvariant som odlas i Kerala för att få ökad nivå av pro-vitamin A som i kroppen omvandlas till vitamin A. För att få ökad koncentration av järn har bananen fått två gener från ris. I fältförsök ska nu lämpliga linjer väljas ut som förädlare ska arbeta vidare med. Godkännandet av flera fältförsök indikerar nu en möjlig svängning från myndighetshåll mot en mer tillåtande syn på genetiskt modifierade växter i Indien.^{20, 21}

2.9 Stopp för odling av det gyllene riset på Filippinerna

A-vitaminbrist är ett stort hälsoproblem i Filippinerna och många andra länder i Sydostasien liksom i Afrika där en fattig befolkning lever på en ensidig kost, ofta bestående mestadels 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 som gör dem känsligare för diarrésjukdomar och för att drabbas hårt av mässlingen. A-vitaminbrist leder till många barns död, och påverkar därutöver särskilt gravida och ammande kvinnor.



Bild 7. Det gyllene riset har modifierats genetiskt för att ha en hög halt betakaroten, vilket gör riset gult. Betakaroten omvandlas i kroppen till A-vitamin. Foto: Internationella risforskningsinstitutet IRRI i Filippinerna.

Det gyllene riset togs fram för mer än 20 år sedan och har modifierats genetiskt för att ha en hög halt betakaroten, vilket gör riset gult (bild 7). Betakaroten omvandlas i kroppen till A-vitamin. Under 2021 godkände Filippinerna som första land det gyllene riset för kommersiell odling, efter omfattande hälso- och miljöriskanalyser av biosäkerhetsmyndigheter i många länder under mer än tjugo år. Under 2022 odlades riset under överseende av det nationella

risforskningsinstitutet IRRI, med syfte att distribuera det till hushåll med gravida kvinnor, mödrar som ammar och små barn som löper risk att drabbas av vitamin A-brist. Det gyllene riset väntar också på godkännanden för att introduceras i Bangladesh, Indonesien, Vietnam, Indien och Kina, och lokala varianter av det gyllene riset 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.

Det gyllene riset var den första gröda som modifierats för att möta ett behov hos människor som konsumerar det, snarare än att ge en egenskap som underlättar odling. Trots de goda intentionerna har vissa miljöorganisationer kraftigt protesterat mot riset. Efter godkännandet har en organisation som kallas Masipag tillsammans med Greenpeace med flera vänt sig till Filippinernas högsta domstol och motsatt sig beslut och utredningar från Jordbruksdepartementet, och andra aktörer. Man har åberopat ”writ of kalikasan”, vilket syftar till att ge skydd mot naturkatastrofer orsakade av mänsklig aktivitet, och krävt att tillstånd och riskutvärderingar för det gyllene riset och för en insektresistent Bt-aubergin, som fick tillstånd för kommersiell odling hösten 2022, ska raderas och göras om. Domstolen har svarat med att stoppa kommersiell odling av dessa grödor. Om det är ett tillfälligt eller permanent stopp får tiden utvisa.²²⁻²⁷

2.10 Protein från ormbunke kan fungera som växtskyddsmedel mot insekter

Biologer har länge känt till att ormbunkar är bättre än många andra växter på att hålla hungriga insekter borta. Forskare har nu upptäckt proteiner från ormbunkar som kan döda insekter, även sådana som är resistenta mot andra brett använda insektsmedel. En typ av insektsmedel som används innehåller jordbakterien *Bacillus thuringiensis* (Bt). Att spraya med bakterien är godkänt inom ekologisk odling för att bekämpa insektslarver som äter av grödor. Sedan 1930-talet har man använt Bt-protein, alltså ett protein från bakterien. Man har också introducerat genen för Bt-proteinet i olika grödor, som då producerar insektsmedlet själva, vilket leder till att bara de insekter som äter av grödan dör. Genetiskt modifierad Bt-majs, bomull och sojaböna odlas idag mycket brett runt om i världen. Det har lett till en avsevärd ökning i skörd och samtidigt kraftigt minskat behovet av att använda kemiska växtskyddsmedel. Men en del insekter har nu börjat utveckla resistens mot Bt-proteinerna. Det är mycket problematiskt eftersom det kan betyda att stora arealer åter kan behöva besprutas. Alternativ till Bt-protein, som är effektiva mot insekter men samtidigt inte skadliga för miljön eller för människors eller djurs hälsa, är därför viktiga att finna.

Forskare har nu upptäckt ett protein från en ormbunke av kambräkensläktet som begränsar tillväxten av flera insektsarter. Även andra ormbunksarter har varianter av samma protein. Strukturen på proteinet visade sig likna det Bt-protein som fungerar som insekticid, med skillnaden att ormbunkens protein saknar den domän hos Bt-proteinet som påverkar insekten negativt. Forskarna tror nu att proteinet från ormbunke binder andra receptorer än vad Bt-proteinerna gör och hoppas att det ska vara både effektivt mot insekter och säkert för oss människor att äta. Samtidigt finns en förhoppning om att det är tillräckligt

annorlunda jämfört med Bt-proteinet för att också döda de insekter som utvecklat resistens mot Bt-proteinet. Forskarna testade den hypotesen genom att flytta över genen för proteinet från ormbunke till majs. De kunde då visa att det fungerade mot insekter som normalt angriper majsen, också sådana som utvecklat resistens mot Bt-proteiner.^{28, 29}

2.11 Växter med specialdesignat antikropps försvar

Epidemier av växtsjukdomar väntas bli både svårare och vanligare med ett varmare klimat och hotar vår globala livsmedelsförsörjning. I en studie publicerad i Science har forskare utvecklat ett nytt sätt att med genteknik koppla ihop vårt antikropps försvar med växtens försvarssystem för att snabbt ge en gröda ett starkt skydd mot en sjukdom.

Växter utsätts ständigt för angrepp av patogener som virus, bakterier eller svampar och har därför utvecklat ett sofistikerat försvar. Till försvaret hör receptorer som finns inne i växtens celler och som känner igen ämnen som patogener utsöndrar. Det utlöser ett alarm i växten som gör att de infekterade cellerna genomgår en programmerad celledöd för att förhindra att patogenen sprider sig till övriga delar av växten. Försvaret bygger på att växten har många specifika receptorer som känner igen olika patogener och ger växten en motståndskraft, resistens. Om växten däremot saknar en receptor som känner igen den attackerande patogenen står den utan starkt försvar. Inom växtförädlingen är en av de viktigaste utmaningarna att ta fram grödor med resistens mot sjukdomar, men förädlingsprocessen kan ta lång tid. I den aktuella studien presenteras en ny, snabbare metod att ge resistens till en gröda, där forskarna dragit nytta av det adaptiva försvar i form av antikroppar som känner igen främmande ämnen, som vi människor och djur har men växter saknar.

Forskarna resonerade att ett djur skulle bilda antikroppar mot de ämnen växtpatogenen utsöndrar om det exponerades för dem. Sedan skulle man kunna koppla samman igenkänningsdelen av antikroppen med en receptor från växten. På så vis skulle antikropps delen stå för igenkänningen av patogenen och receptordelen för signaleringen i växten. Forskarna prövade idén genom att använda väl kända komponenter. Man tog en antikropp som känner igen ett grönt fluorescerande protein, GFP. Igenkänningsdelen av antikroppen kopplade man ihop med en tidigare välstuderad patogen-receptor och den ihopbyggda receptorn introducerades i en modellväxt. Växten infekterades sedan med ett virus som man modifierat så det skulle utsöndra GFP. Då kunde man se grönt ljus av GFP från viruset och följa hur virusinfektionen förlöpte i växtens celler. Experimentet visade att metoden fungerar: den ihopbyggda receptorn kunde både känna igen GFP och signalera så infekterade celler dog. De blad som infekterades fick till och med bruna fläckar av döda celler synliga för blotta ögat. Nästa steg för forskargruppen är att pröva metodens effektivitet och användbarhet för igenkänning av riktiga patogenmolekyler och i en gröda. Syftet är att snabbt kunna skraddarsy ett försvar mot nya svåra patogener som kan orsaka epidemier av växtsjukdomar, hota skördar och ge problem med livsmedelsförsörjningen.³⁰⁻³²

2.12 Hur regleras genomredigerade grödor i världen?

De flesta länder i världen har nationella lagstiftningar som reglerar hanteringen av genetiskt modifierade organismer. Samtliga syftar till att skydda miljö och hälsa men kan se lite olika ut. Många länder har också börjat se över hur lagstiftningen fungerar för genomredigerade organismer, och en hel del länder har reviderat sina lagstiftningar. Framför allt har länder som sedan tidigare haft en mer tillåtande hållning gentemot 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. Ofta fokuserar regelverket på om en förändring är en riktad mutation i den befintliga DNA-sekvensen eller om en ny gen introducerats. Det senare fallet behandlar regelverken oftast som en klassisk genetiskt modifierad organism som ska genomgå fullständig riskbedömning, medan lättnader 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. ^{1, 33–37}

År 2018 lade Argentina, Australien, Brasilien, Guatemala, Honduras, Kanada, Paraguay och USA fram ett gemensamt yttrande till världshandelsorganisationen WTO till stöd för lättnader i regelverk för genomredigerade organismer för att undvika 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 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. Ofta har man en procedur där en genomredigerad organism utvärderas av en myndighet som från fall till fall kan besluta att organismen (oftast grödor) får undantas reglering enligt landets lagstiftning för genetiskt modifierade organismer, och i stället ska betraktas som konventionellt förädlad.

Kanadas biosäkerhetslagstiftning sticker dock ut 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. Enbart de som bedöms ha en ny egenskap ska genomgå en riskbedömning. Genomredigerade organismer kan därför komma att behandlas olika beroende av vilka egenskaper som ändrats. Se en mer utförlig beskrivning av olika länders hantering i *Genteknikens utveckling*, 2022.

I mars 2023 antog Storbritannien en ny lag kallad *Genetic Technology (Precision Breeding) Act*. Precisionsförädlade organismer är den term som britterna använder om nya genomiska tekniker som genomredigering har använts. Lagen lyfter ut precisionsförädlade organismer från lagstiftningen för genetiskt modifierade organismer om motsvarande genetiska förändringar skulle ha kunnat inträffa genom traditionella förädlingsmetoder eller naturliga processer, för en separat reglering. Storbritannien har följt EU:s lagar och regler för genetiskt modifierade organismer vilken i dagsläget omfattar också genomredigerade organismer. Man kommer även fortsättningsvis att följa EU:s lagar när det handlar om organismer där DNA från en annan art har introducerats. Den nya lagen gäller enbart i England, och kommer i ett första steg bara att omfatta växter, även om lagen är skriven för alla organismer.

Den nya lagen betyder inte att precisionsförädlade organismer helt kommer att undantas reglering och fullt ut behandlas som traditionellt förädlade. Snarare ger den en struktur för hur precisionsförädlade organismer ska kunna regleras separat från genetiskt modifierade. Lagen specificerar att den som vill sätta ut en precisionsförädlad organism i miljön måste anmäla det till ansvarigt departement, Defra (*Department for Environment, Food and Rural Affairs*). Ett anmälningssystem för att få göra det i forskningssyfte finns redan på plats. För att få en precisionsförädlad organism marknadsgodkänd krävs enligt den nya lagen en ansökan för att få kalla en organism för precisionsförädlad. Ansökan ska utvärderas av en rådgivande kommitté och ett godkännande krävs. Alla precisionsförädlade organismer ska sedan föras in i ett register som ska vara öppet tillgängligt. En utvärdering av potentiella risker för miljön vid ett utsättande i miljön ska också göras. Ett ramverk för återtagande av ett godkännande och för hur kontroll ska ske, samt hur den som bryter mot regelverket ska straffas finns också på plats. När det gäller precisionsförädlade organismer som ska användas för livsmedel och djurfoder specificerar lagen att föreskrifter får innehålla bestämmelser om hur utvärdering av risker för negativ påverkan på människors och djurs hälsa och på miljön ska se. Vidare kan föreskrifter innehålla krav på spårbarhet från produktion, bearbetning via distribution ställas och ett särskilt register för den typen av produkter. Nu krävs alltså en hel del ytterligare lagstiftning för att den nya lagen ska kunna börja tillämpas. Man räknar med att det kan ta ett par år för regelverk och föreskrifter att komma på plats.³⁸

Norge implementerar EU:s lagstiftning för genetiskt modifierade organismer men har också egna regler. Norge kräver utöver EU-direktivet också att genetiskt modifierade produkter ska bidra till hållbarhet för att godkännas. Norges lagstiftning på området har utretts av en expertgrupp. En omfattande rapport publicerades i juni 2023, och gick ut på remiss under hösten. En majoritet av utredarna vill se en betydande uppmjukning av regelverket eftersom genteknik kan spela en viktig roll för att möta framtida utmaningar kopplade till matproduktion, klimatförändringar och hälsa. Man menar att det är högre risk för att bibehålla en mycket restriktiv reglering. Man föreslår därför differentierade krav för ett godkännande beroende av vilken typ av genetisk förändring som gjorts och vilken kunskap som finns kring den egenskap som ändringarna ger.

En minoritet av utredarna hade en mer restriktiv hållning och föredrar en mindre revidering av regelverket.³⁹

2023 lade EU-kommissionen fram ett lagförslag som föreslår att växter förädlade med nya genomiska tekniker på så vis att de kan bedömas vara ekvivalenta med konventionellt förädlade ska undantas reglering enligt EU:s lagstiftning för genetiskt modifierade organismer (se kapitel 9). Förslaget förhandlas nu i EU-parlamentet och ministerrådet. Förslaget handlar specifikt om växter, inte djur och mikroorganismer.

2.13 Över 60 genomredigerade grödor undantagna reglering i USA

I USA kan genomredigerade organismer undantas reglering som genetiskt modifierade om de inte innehåller något främmande DNA. Undantag ges om det kan påvisas att det inte föreligger någon risk som är annorlunda än för en konventionellt förädlad gröda. Upp till tre olika instanser kan vara inblandade vid bedömningen: *US Department of Agriculture's Animal and Plant Health Inspection Service* (USDA-APHIS), *Food and Drug Administration* (FDA), *Environmental Protection Agency* (EPA). USDA-APHIS fokuserar på att skydda jordbruket från sjukdomar, skadeinsekter eller ogräs, FDA övervakar livsmedelssäkerhet och EPA reglerar pesticider, inklusive insektsresistenta grödor, som till exempel Bt-majs.

Enligt en nyligen publicerad sammanställning har åtminstone 63 genomredigerade växter undantagits av USDA mellan 2021 och 2023. Tolv privata företag, två publika institutioner, en icke-vinstdrivande organisation och ett privat universitet ansökte om undantagen.

Tre växtarter står för två tredjedelar av undantagen, sojaböna (20), björnbär (10) och penningört (9). För sojaböna handlar det i 16 fall om ändrade kvalitetsegenskaper, i tre fall om motståndskraft mot ogräsmedel (herbicidtolerans) och i ett fall om ökad avkastning. Även för penningört, som håller på att utvecklas som en oljegröda för biodieselproduktion, handlar det om olika egenskaper som ger förbättrad kvalitet. När det kommer till björnbär handlar det om olika kvalitetsegenskaper.

Utöver de här tre växtarterna har undantag också givits för strågrödorna majs (3), ris (3), durra (2), korn (1) och teff (1, se 2.22). I sex av dem har förändringar gjorts med fokus på ökad avkastning, fyra på herbicidtolerans och en på sjukdomsresistens. Två undantag har även givits för potatis, där kvalitetsegenskaper har ändrats, ett för alfalfa och ett för bomull (båda herbicidtolerans), tre för senap (en med ändrad kvalitet, två konfidentiellt), en oljedådra (konfidentiellt) och en vildtobak *Nicotiana attenuata* (sjukdomsresistens). Två undantag har givits för banan och för tomat. I alla tre fall handlar det om förbättrade egenskaper hos frukten. Undantag har också givits för apelsin med sjukdomsresistens. Sammantaget är det tydligt att fokus för de växter som hittills har givits undantag har varit på förbättrad kvalitet i olika egenskaper och ökad avkastning, sammantaget nära 80 procent av de

kända förändringarna handlar om detta. Nu pågår försök att kommersialisera de här olika växterna.^{40, 41}

2.14 Japan gav grönt ljus till en genomredigerad stärkelsemajs

En majs som har genomredigerats för att öka andelen amylopektinstärkelse till nära 100 procent, har genomgått konsultation och notifiering av japanska myndigheter. Det innebär att myndigheterna konstaterar att majsen inte ska regleras enligt Japans lagstiftning för genetiskt modifierade organismer.

Amylopektinstärkelse, så kallad stabil stärkelse, används inom livsmedels-, textil- och pappersindustrin. Majs har normalt stärkelse som består av 75 procent amylopektin och 25 procent amylos. Innan stärkelsen används måste den därför modifieras kemiskt för att stabiliseras. I den japanska majsen har CRISPR/Cas9 använts för att slå ut en gen som kallas *WAXY*. Den resulterande majsen har nära 100 procent amylopektin och stärkelsen kan användas direkt utan att genomgå kemisk eller fysikalisk modifiering för att stabiliseras.⁴²

Den japanska majsen kan nu släppas ut på marknaden och kommersialiseras. Det här är den fjärde genomredigerade organismen som får grönt ljus i Japan. De tidigare är en tomat som producerar det avstressande ämnet GABA och två snabbväxande fiskarter.

2.15 Grönt ljus för potatis som inte blir brun i Argentina

Latinamerikas första genomredigerade potatis är på väg att släppas ut på marknaden. I den här potatisen har en gen som orsakar att potatis som skadas blir brun i kontakt med syre slagits ut. Det har gjorts inom ramen för ett argentinskt forskningsprojekt med svenska samarbetspartners.



Bild 8. Till vänster visas en hackad genomredigerad potatis och till höger en kontroll. Med genomredigeringen blir inte potatisen brunfärgad om den skadas, skalas eller rivs. Foto: Matías González

Enzymatisk brunfärgning sker normalt om en potatis skärs i bitar, skalas eller skadas på annat sätt, till exempel vid skörd eller transport. Det påverkar kvaliteten på produkten, genom att färg, smak, textur och näringsinnehåll försämras. Mycket potatis måste därför kasseras, och det förlorar lantbrukaren

stora inkomster på. Det orsakar också mycket matsvinn i matvaruaffärerna och hemma hos konsumenterna.

Det enzym som orsakar brunfärgning i skadad potatis i närvaro av syre är polyfenoloxidas (PPO). Genen för PPO har i det här fallet slagits ut med hjälp av CRISPR/Cas9. Det ger en potatis som kan rivras och sedan exponeras för syre i två dygn utan att den rivna potatisen blir brun (bild 8). För en potatis med aktivt polyfenoloxidas tar det bara några minuter innan potatisrivet är brunt.

Samma princip, att slå ut PPO-genen, har också använts på champinjon och banan. Motsvarande process ligger bakom att Arctic-äpplet inte mörknar om det skadas eller om man skär det i klyftor. Både champinjonerna och äpplet är godkända i USA och äpplet även i Kanada. Bananen är godkänd av myndigheter i Filippinerna (se 2.16).

Den genomredigerade potatisen har nu presenterats för Argentinas myndighet som reglerar genetiskt modifierade organismer. De konstaterar att produkten kan betraktas som jämförbar med en konventionellt förädlad potatis, eftersom den inte har någon gen från en annan avlägset besläktad organism. Det betyder att potatisen inte behöver riskbedömas enligt det ramverk som finns för transgena grödor. Potatisen kommer att registreras som en ny sort, och bli tillgänglig för den som önskar. Egenskapen kommer också att introduceras i andra potatissorter.^{43, 44}

2.16 Banan som inte blir brun undantas reglering i Filippinerna

Filippinska myndigheter har under 2023 beslutat att en banan som förädlats med genomredigerings teknik för att inte bli brun så lätt ska undantas och inte regleras enligt landets lagstiftning som reglerar genetiskt modifierade organismer. Det här är den första genomredigerade produkt som hanteras enligt Filippinernas regler kring genomredigerade organismer, som trädde i kraft under 2022. Enligt reglerna ska en genomredigerad växt som inte har någon ny kombination av genetiskt material behandlas som konventionellt förädlad. Med det här beslutet kan den genomredigerade bananen importeras till och odlas upp i Filippinerna.

Filippinerna är en av de största producenterna och exportörerna av bananer i Sydostasien. Uppåt 60 procent av alla bananer som går på export kastas dock innan de når konsumenten, vilket beror på att bananer snabbt blir övermogna och bruna. Under bananens mognadsprocess, eller om bananen blir skadad ökar nivåerna av mognadshormonet etylen. Etylen aktiverar enzymet polyfenoloxidas, som i sin tur aktiverar mer etylenproduktion. Polyfenoloxidas katalyserar också den process som kallas enzymatisk brunfärgning. När mognadsprocessen satt igång blir bananen snabbt övermogen och brun. Den genomredigerade bananen har modifierats för att dämpa uttrycket av polyfenoloxidas-genen så att den inte lika snabbt blir brun.

Bananen är förädlad av ett brittiskt företag som har utvecklat en teknik baserat på genomredigerings teknik, men som i stället för att inducera en mutation som

slår ut en gen, påverkar stabiliteten av polyfenoloxidas-genens mRNA:t. Det kallas RNA-interferens. Redigeringen görs i en gen som normalt ger upphov till ett litet interfererande RNA. Efter redigeringen dirigeras det RNA:t om till att sekvensspecifikt binda till mRNA:t för polyfenoloxidas som bryts ner.

Tekniken kan också användas för att rikta mikroRNA:n producerade av växten själv mot RNA från olika typer av sjukdomsalstrande virus, bakterier eller svampar. Företaget utvecklar också en banan som med hjälp av tekniken är motståndskraftig mot det virus som ligger bakom panamasjukan, som hotar slå ut stora delar av bananodlingen runt om i världen. Företaget licensierar också sin teknik och har nyligen etablerat ett samarbete med ett stort multinationellt förädlingsföretag för att utveckla sjukdomsresistent majs och sojaböna.^{45, 46}

2.17 Databas visar stor bredd i forskningen kring 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.

Den artikel som lanserade genomredigeringstekniken CRISPR/Cas9 publicerades 2012. Året därpå användes den för första gången för att redigera DNA i en växt. Nu, drygt tio år senare, samlar databasen EU-SAGE över 800 vetenskapliga artiklar (december 2023) som använder genomredigering och den allra största majoriteten CRISPR/Cas9 för att förändra egenskaper hos hela 80 olika arter. De allra flesta artiklar handlar om ris (264 artiklar), tomat (116), majs (56), sojaböna (51) och vete (47). Mer än en fjärdedel av artiklarna har fokus på hur olika växter kan bli bättre på att hantera stress av olika slag – både abiotisk stress, som torka och salt, och biotisk, som angrepp från svamp och bakterier. Ansatser för att ge ökad tillväxt och skörd presenteras i en knapp fjärdedel av studierna, och ytterligare en knapp fjärdedel fokuserade på förbättrad livsmedels- och foderkvalitet (se bild 9).



Bild 9. Diagrammet ovan visar fördelningen av olika typer av egenskaper som grödorna i databasen EU-SAGE förädlats för med hjälp av genomredigering i september 2023, när databasen samlade 790 artiklar.

2.18 Växtskyddsrådet rapporterar att nya genomiska tekniker skulle kunna ge minskad användning av växtskyddsmedel

Det finns potentiella miljövinster med att underlätta regleringen av genomredigerade växter, visar en rapport beställd av Växtskyddsrådet, vilket leds av Jordbruksverket. Både inom EU och nationellt finns politiska mål om att minska användningen av växtskyddsmedel. I rapporten presenterar forskare en analys av potentialen i att använda nya genomiska tekniker inom växtförädling för att få en minskad användning av växtskyddsmedel. I Sverige används växtskyddsmedel främst mot ogräs (herbicer) och mot svampsjukdomar (fungicider).

I Sverige är potatis en av de grödor som besprutas mest med fungicider, i huvudsak för att undvika att potatisen drabbas av potatisbladmögel. Forskning pågår för att ta fram bladmögelresistent potatis via både riktad mutagenes med CRISPR/Cas9 och cisgenetik, där resistensgener från motståndskraftiga potatisvarianter förs in i kommersiella sorter. I rapporten framgår att odling av den här typen av potatis skulle kunna minska behovet av att använda fungicider med 80–90 procent.

Även vete och annan spannmål behandlas med fungicider. Eftersom spannmål odlas på stora arealer handlar det också om stora mängder bekämpningsmedel. Här är det flera olika sjukdomar som är aktuella, varför det är svårt att förädla fram en vetesort som skulle vara motståndskraftig mot alla olika patogener. Däremot framgår det av forskarnas analys att det finns stor potential att genom riktad förädling öka motståndskraften och därigenom kunna minska fungicidanvändningen betydligt.

Forskarna noterar också att det idag inte finns växtskyddsmedel effektiva mot olika typer av patogena virus eller nematoder men att det med nya genomiska tekniker finns potential att ta fram motståndskraftiga grödor. Det skulle kunna öka avkastningen per hektar odlad gröda, men minskar förstås inte användningen av växtskyddsmedel i sig.

När det kommer till potentialen att använda nya genomiska tekniker för förädling för att minska användningen av herbicer ser forskarna inte lika tydliga vägar framåt. Möjligheterna kan vara att öka en grödas stresstålighet och dess konkurrenskraft och på så vis minska behovet av att använda herbicer.⁴⁷

2.19 Ris med bred sjukdomsresistens med hjälp av genomredigering

Ris är stapelföda för hälften av världens befolkning. Varje år sker stora skördebortfall på grund av olika växtsjukdomar. En allvarlig sjukdom som angriper ris kallas *rice blast* på engelska, och orsakas av svampen *Magnaporthe oryzae*. Mycket kraft läggs därför på resistensförädling, för att ta fram en ett ris som har motståndskraft mot svampen. Ett hinder är att sjukdomsresistens ofta är kopplat till en minskning i skörd.

Forskare har upptäckt en rismutant som kallas *resistance to blast1 (rbl1)*. Mutanten har motståndskraft både mot flera bakteriella infektioner och svampinfektioner, men har också låg fertilitet och avkastning. Mutationen som orsakar fenotypen visade sig sitta i genen och påverka en membranmolekyl som är central i interaktionen mellan svamp och växt, och fungerar som en känslighetsfaktor. Forskarna använde genomredigering för att ändra på andra delar av genen *RBL1*, för att se om man kunde få en rismutant med resistens mot sjukdom men som inte samtidigt ha andra negativa egenskaper. En särskild förändring visade sig ha den egenskapen och ge resistens mot tre olika svamp- och bakteriepatogener, inklusive *Magnaporthe oryzae*, samtidigt som den inte hade en negativ påverkan på avkastningen.

När den nya rismutanten odlades i sjukdomsbesmittade odlingar gav den fem gånger så mycket avkastning som kontrollen, som skadades av svampen. Eftersom *rice blast* är en av de allvarligaste växtsjukdomarna i världen kan resultaten få stor betydelse. Genom att redigera *RBL1*-genen på liknande vis i olika rissorter hoppas forskarna nu ta fram olika tåliga rissorter. Även vete har den här genen och kanske kan motsvarande strategi ge sjukdomstolerans också hos vete. Resultaten indikerar vidare att flera tidigare identifierade mutanter i ris och andra grödor som visat sig ha resistens mot olika sjukdomar men också nedsatt tillväxt och avkastning, ändå kan vara lovande att arbeta vidare med. Med hjälp av genomredigering finns en förhoppning om att kunna skapa nya mutationer som ger olika typer av sjukdomsresistens utan att påverka avkastningen negativt. ⁴⁸⁻⁵⁰

2.20 Genomredigerade vindruvor med motståndskraft mot vinbladmögel

Vindruvor odlas för att ätas som de är, pressas till vin, och torkas russin. I vinodlingen är det lokala klimatet och den specifika druvan viktig för vinets karaktär. Av den anledningen förökas vinplantor vegetativt, genom att man tar sticklingar eller ympar på rotstockar. På så vis bevaras den genetiska egenheten hos en specifik druva men det innebär också att vindruvsplantor inte har samma förmåga till anpassning som en art som förökas sexuellt, medan de patogener som kan angripa dem har det. Lägg därtill klimatförändringarna och vinodlingen står inför ökande problem med angrepp av vinbladmögel, gråmögel och andra patogener (bild 10).



Bild 10. En vindruvsplanta som angripits av algsvampen *Plasmopara viticola*, som orsakar vinbladsmögel. Med genomredigering har forskare tagit fram en vindruvssort med motståndskraft mot sjukdomen. Foto: Depositphotos.

Trots att vinodlingen bara utgör tre procent av all odlad mark står den för 65 procent av användningen av växtskyddsmedlen mot svamp, så kallade fungicider. Konventionell vinodling använder ofta kemiska fungicider medan ekologisk behandlar med så kallad bordeaux-vätska, vilken innehåller kopparsulfat. På en del håll är marken där vin odlas kraftigt förorenad av koppar vilket ger negativ påverkan på mikroorganismer i jorden.

Det är inte lätt att förädla vin för ökad motståndskraft mot svampangrepp. Eftersom korsningsförädling blir svårt om man samtidigt önskar bibehålla den specifika druvans karaktär och genetiska integritet behöver förädlingen ske med hjälp av andra tekniker. Genomredigering med CRISPR/Cas9 kan här vara särskilt lämpligt, om man kan finna någon gen som ger vindruvan känslighet för en patogen.

I två olika studier publicerade under 2023 har man gjort just detta. Två olika forskargrupper har i olika druvsorter använt CRISPR/Cas9 för att slå ut en eller två av vinplantans *Downey mildew resistant 6*, *DMR6*-gener. DMR6 har i flera andra växter visats vara en så kallad S-faktor, det vill säga en faktor som ger växten känslighet för patogenangrepp. Om en sådan faktor slås ut kan det ge växten ett relativt brett skydd. Det såg man också i den ena studien när båda genkopiorna slogs ut. Plantorna fick då motståndskraft mot *Plasmopara viticola*, som är den oomycet (algsvamp) som orsakar vinbladsmögel. I tillväxt och övrigt utseende skiljde sig inte de genomredigerade från de icke-genomredigerade plantorna vid ett års ålder.

Författarna påpekar dock att fältförsök behövs för att närmare studera om plantorna påverkats på något annat sätt än att få ökad tålighet mot vinbladmögel när de har båda kopiorna av *DMR6* utslagna. I den andra studien fann man motståndskraft hos vinplantor där endast den ena genen slagits ut, men också tillväxten påverkad på ett sätt som inte sågs i den andra studien. Det är oklart vad detta berodde på. Tydligt är i alla fall att genomredigering av *DMR6*-generna i olika vindruvssorter verkar vara lovande att undersöka vidare för att ge vinstockar ökad motståndskraft mot vinbladmögel, och därmed minska behovet av att använda kopparsulfat eller kemiska fungicider i vinodlingen.⁵¹⁻⁵³

2.21 Genomredigerat vete blir torktåligt med längre rötter

Med ökade klimatförändringar blir det viktigt att ta fram grödor som både kan ge en god avkastning och samtidigt klara perioder av torka. Växters rötter spelar en mycket viktig roll i hur bra växten klarar perioder med torka. Ofta är det gynnsamt med långa djupa rötter men det har inte varit helt utrett vad som bestämmer rotsystemets utseende hos vete och andra strågrödor. Nu har forskare upptäckt en grupp av gener i vete som kallas *OPR1* som bestämmer rotlängd beroende på hur många kopior av genen som växten har. En vetesort med flera *OPR1*-gener har korta och mycket förgrenade rötter. Om CRISPR/Cas9 används för att slå ut en eller flera av de här generna får vetet i stället längre rötter. Vid sekvensering av genom från olika sorters vete kan man se att det finns en stor naturlig variation i antal *OPR1*-gener. Med den här kunskapen har förädlare fått ett verktyg som kan användas för att förändra rotsystemets utseende för ett mer långrotat och torktåligt vete.^{54,55}

2.22 Teff med kort strå med hjälp av genomredigering

Teff odlas i Etiopien och är stapelföda för över 80 miljoner människor. Teff är mycket närings- och proteinrikt, och innehåller mycket fibrer men inget gluten. På grund av dessa egenskaper har teff börjat odlas och konsumeras också i andra delar av världen, till exempel i västra USA. Teff är dessutom torktåligt och mycket anpassningsbar till olika odlingsförhållanden. Det är därmed en god kandidat för att vara en klimatgröda att utveckla vidare och odla på fler håll.



Bild 11. Teff är ett näringsrikt sädeslag som odlas i Etiopien som en näringsrik stapelföda. En stor del av skörden kan gå förlorad när teff böjer sig eller bryts under regn eller stormar. Forskare har därför tagit fram en kortare variant med hjälp av CRISPR/Cas9. Växten till vänster är icke-modifierade och de tre till höger har genomredigerats för att bli kortare. Foto från Beyene et al., (2022)⁵⁶

Ett problem är dock att upp till 25 procent av skörden kan gå förlorad när teff böjer sig eller bryts under regn eller stormar. Det gör också grödan mer mottaglig för sjukdomar och skadegörare och kan också ge en skörd av sämre kvalitet. Kort strå är en egenskap som förädlats fram i vete och ris och som bidragit starkt till ökade skördar. Även teff har ingått i olika förädlingsprogram sedan 1960-talet, men det har varit svårt att förädla en kort och stadig variant.

I ett projekt samarbetar ett amerikanskt forskningscenter med Etiopiska institutet för jordbruksforskning för att utveckla teff med hjälp av moderna förädlingstekniker. Genom att använda sig av kunskapen om den genetiska bakgrunden till att ris får korta strån har man använt CRISPR/Cas9 och ändrat motsvarande gen i teff. Det har resulterat i teff med 28–42 procent kortare strå och beräknas ha potential att öka skörden med 20 procent (bild 11).

I USA:s har USDA givit grönt ljus för att undanta den genomredigerade teffvarianten från reglering enligt landets bioteknologi-lagstiftning. Varianten ska nu odlas i fältförsök för vidare analyser av dess egenskaper, och forskarna fortsätter förädla även andra egenskaper med hjälp av moderna tekniker.^{57, 56}

2.23 Genomredigerat vete med mindre gluten men oförändrade bakegenskaper

Celiaki, ibland också kallat glutenintolerans, innebär att man inte tål proteinet gluten, som finns i vete, korn och råg. Immunförsvaret reagerar mot glutenet i tunntarmen och den blir då inflammerad och skadad och kan inte ta upp näring. Vid celiaki måste man äta en glutenfri kost för att tarmen ska läka.

Gluten består av frölagringsproteinerna glutenin och gliadin, som i sin tur är indelad i fyra olika klasser. Två klasser av gliadin, omega och gamma, är mest problematiska för personer med celiaki. Vete har många gener som kodar för de olika klasserna av glutenin och gliadin, inklusive 9 omega-gener och 22 gamma-gener. Vete har också flera omega och gamma-gener som inte uttrycks, de är inte längre funktionella. Generna sitter i grupper på kromosom ett, som i vete förekommer i tre något olika dubbla upplagor eftersom vete är hexaploid.

Forskare använt CRISPR/Cas9 för att slå ut vetets gliadin och gamma-gener. Vetet fick hela 32 gener mutationer efter att gensaxen riktats mot de här generna. Sammantaget slog man på så vis ut alla funktionella gliadin-gener från omega-klassen och hälften från gamma-klassen i vetet.

Resultatet av genomredigeringen var att nivåerna av omega- och gamma-gliadin-proteinerna i vetet minskade med 75 respektive 64 procent. Det gav i sin tur en minskad immunreaktivitet hos antikroppar som känner igen de här proteinerna med 42–47 gånger i immunologiska experiment. Samtidigt bibehölls vetets bakegenskaper.

En ytterligare sänkning i gluteninnehåll kan vara en lovande strategi för att göra vetet säkert för en del glutenkänsliga personer. Det kan dock bli problematiskt att ta bort allt gluten från vetet, eftersom man då också ändrar vetets bakegenskaper. Gluten bidrar med textur, smak och fuktighet till bröd och bakverk. Troligtvis kommer det inte att gå att ta fram ett vete som någon med celiaki kan äta. Men en möjlighet kan vara att slå ut ytterligare några gliadin-gener, för att göra vetet tillgängligt för de med en mildare form av glutenkänslighet.^{58,59}

2.24 Genomredigering för lägre koncentration cyanid i kassava

Kassava är stapelföda för 800 miljoner människor i världen och den huvudsakliga källan till kalorier för många i Afrika. Kassava är torktålig och kan växa på magra jordar. Men kassava innehåller cyanogena glykosider som vid förtäring bryts ner i kroppen och frisläpper giftet cyanid. Kassavans rotknölar måste därför noga bearbetas innan de äts för att förgiftning ska undvikas. I bearbetningen är det risk att näringsinnehållet sjunker. Det är också en arbetsam och tidskrävande process, ofta om flera dagar, som främst utförs av kvinnor och flickor. Under industriell bearbetning finns risk för miljöpåverkan och påverkan på arbetare när cyanid kan komma ut i luft och vatten.

Trots noggrann bearbetning drabbas många människor varje år av förgiftningssymptom. Symtomen spänner från lättare kognitiva problem till sjukdomen konzo som innebär en plötslig och obotlig förlamning av benen, vilket har drabbat hundratals människor. Antal fall med förgiftning väntas också öka med klimatförändringarna på grund av att nivåerna av cyanogena glykosider ökar om kassava utsätts för mer frekventa och längre perioder av torka.

Att minska mängden cyanid i kassava är därför angeläget. Eftersom kassava i huvudsak förökas vegetativt är det dock svårt att åstadkomma med konventionell förädling. Nu har forskare publicerat en studie där man använt CRISPR/Cas9 för att slå ut två gener som kodar för enzym som är viktiga för växtens produktion av cyanogena glykosider. Om båda generna är utslagna eliminerades de cyanogena glykosiderna i bladen och i rotknölnarna, som är det man äter, i tre olika genetiska varianter av kassava. Kassavan med utslagen cyanidproduktion behöver studeras noga i fältförsök för att kontrollera att förändringen inte påverkar tillväxt eller andra egenskaper. Någon sådan påverkan har inte setts i försök i växthus men kan inte uteslutas under fältförhållanden. Om kassavan uppvisar gynnsamma resultat efter fältförsök finns potential att göra samma förändring i andra genetiska varianter som odlas runt om i Afrika och som är anpassade till olika miljöer.⁶⁰

2.25 Förädling av fältkrassing till en oljegröda med hjälp av CRISPR/Cas9

Sedan 1990-talet pågår forskning vid Sveriges lantbruksuniversitet, SLU, för att domesticera och förädla fältkrassing till en oljegröda för nordiska förhållanden. Fältkrassing är mycket vinterhärdig och kan odlas högt upp i landet. Den är två-årig och kan sås samtidigt med vårvede eller vårkorn. Vetet eller kornet kan sköras första sommaren och fältkrassing den andra. Fältkrassing är nära släkt med modellväxten backtrav. Flera gener har identifierats som kan vara viktiga för att domesticera fältkrassing, till exempel för att se till att den inte släpper sina mogna frön.

Forskare vid SLU har använt CRISPR/Cas9 i fältkrassing för att modifiera och förbättra dess oljekvalité. Med metoder för att använda CRISPR/Cas9 kan forskarna fortsätta sitt arbete med att snabba upp domesticeringen och vidareutveckla fältkrassing till en ny oljegröda för nordiska förhållanden.^{61, 62}

2.26 CRISPR kan minska klimatavtrycket inom pappersindustrin

Papper kan vid en första anblick verka som den ultimata miljövänliga produkten. Den är nedbrytbar, går att återvinna och den huvudsakliga ingrediensen, cellulosa, förnyas hela tiden så länge det växer träd. Vid en närmare granskning ändras emellertid bilden. Tillverkningen av papper medför ofta en tung belastning på miljön i form av kemikalieavfall och utsläpp av växthusgaser.

Det steg i tillverkningen med mest miljöpåverkan är när cellulosan separeras från ligninet i veden. Lignin är en mycket stabil och svårnedbrytbar molekyl som gör veden hård. Bearbetning av trä till den massa av cellulosa som pressas till papper är därför mycket energi- och kemikaliekrävande.

I den vetenskapliga tidskriften *Science* presenterande en grupp forskare från USA en poppel som har ved med mindre mängd lignin och mer cellulosa efter att ha genomredigerats med CRISPR-teknik. I Sverige använder vi ofta gran inom pappersindustrin men i USA kommer majoriteten av material till papper från någon poppelsläkting. Trädets tillverkning av lignin styrs av ett komplext nätverk av många olika gener. I tidigare studier har forskare ändrat i en eller ett fåtal gener i försök att göra lignin lättare att bryta ner. I studien har forskarna tittat på nästan 70 000 olika kombinationer av genetiska förändringar i många av de gener som kan kopplas till lignin.

Några hundra kombinationer av genetiska redigeringar förutsågs kunna leda till en minskad mängd lignin, en ökad mängd cellulosa, eller både och. Bland dem valdes 174 kombinationer ut för att genomföra i poppel och träden drevs upp i växthus. Efter sex månader hade det mest lovande trädet en halverad mängd lignin och en ökad mängd cellulosa. Om den varianten skulle användas för att tillverka papper så beräknade forskarna att den skulle öka avkastningen med 40 procent samtidigt som utsläppet av växthusgaser skulle minska med 20 procent. I ett nästa steg krävs fältstudier. Först då kan det utvärderas om de klarar att växa och överleva under naturliga förhållanden med kraftig vind, insektsangrepp och annan stress. Lignin ger nämligen trädet både stabilitet och skydd. Håller träden måttet utanför växthuset så har den genomredigerade poppeln stor potential att både förändra pappersindustrins effektivitet och dess klimatavtryck. ^{63, 64}

3 Genetiskt förändrade djur

3.1 Introduktion

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 bananflugor, råttor och zebrafiskar. De senare har också dykt upp som akvariefiskar som är genetiskt modifierade för att vara självlysande men är bara godkända i Taiwan och delar av USA. Myggor modifieras också genetiskt i försök att stoppa spridningen av till exempel malaria.

När det kommer till djur inom livsmedelsproduktionen har genetisk modifiering använts sparsamt och de som godkänts för marknaden (eller har undantagits reglering) är en snabbväxande lax (i USA och Kanada), två andra arter av snabbväxande matfiskar (i Japan), ett värmetåligt nötdjur (i USA), en gris fri från allergenet alfa-gal (i USA). De japanska matfiskarna, den virusresistenta grisen och det värmetåliga nötdjuret har modifierats med genomredigering och har undantagits respektive lands reglering gällande genetiskt modifierade organismer. Under 2023 i Colombia undantogs även en genomredigerad gris reglering (läs mer under 3.6).

Möjligheten att genomredigering skulle kunna användas för att öka djurens välfärd och möta utmaningar som till exempel matförsörjning till en växande befolkning och klimatförändringar har diskuterats av bland andra FN:s livsmedels och jordbruksorganisation FAO. I forskningsstudier har genomredigerade djur tagits fram i mindre skala, till exempel hornlösa kor som inte behöver avhornas. Utvecklingen innebär dock ett stort ansvar att bevaka oavsiktliga förändringar. 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 (se Kapitel 9), och omfattar i nuläget inte genomredigering på djur.¹

3.2 Höns skyddas mot fågelinfluensa med CRISPR/Cas9

Fågelinfluensa är en virussjukdom som cirkulerar hos vilda fåglar och som snabbt kan sprida sig och döda stora bestånd av höns och andra tamfåglar. Viruset är även ett hot mot människors hälsa eftersom viruset då och då byter värd och infekterar människor. I ett försök att skydda höns mot viruset har forskare vid Roslininstitutet i Edinburgh använt CRISPR/Cas9 och ändrat en gen som kodar för proteinet ANP32A. Viruset använder sig av ANP32A i värdcellen för att kopiera sig och spridas. När höns med den genetiska förändringen i ANP32A utsattes för normala doser av viruset som orsakar fågelinfluensa höll

sig nio av tio helt friska. Det visar att viruset, även om det infekterar några celler, har tappat förmågan att spridas till fler celler och vidare till fler höns. När dosen ökades sjönk antalet friska höns till fem. Den genetiska förändringen gav ändå ett visst skydd och hönsen blev inte lika sjuka som förväntat. Forskarna kunde se att en del virus, i brist på ANP32A, anpassade sig och försökte använda liknande proteiner som heter ANP32B och ANP32E. De testade att ändra alla tre gener i celler från höns och utsatte därefter cellerna för viruset som då helt tappade förmågan till spridning. För att ge hönsen fullständig resistens skulle alltså fler genetiska förändringar krävas. Studien är ett viktigt första steg som visar att tamfåglar skulle kunna skyddas mot fågelinfluensan med hjälp av precisionsförädling och genteknik.⁶⁵

3.3 Genterapi steriliserar katter utan operation

Av världens sexhundra miljoner tamkatter är ungefär åttio procent hemlösa. Många lever ett hårt liv som inte sällan avslutas i trafikolyckor eller att de fångas in och avlivas. På vissa platser i världen där hemlösa katter hotar fåglar och andra vilda djur eller sprider sjukdomar, organiseras till och med massavlivningar. En annan strategi för att minska problemen är att fånga in katter och kastrera dem. Miljontals katter genomgår dessa ingrepp varje år, vilket inte bara är dyrt och arbetskrävande, utan även smärtsamt för katterna. I över tjugo år har forskare därför försökt ta fram preventivmedel till katter som inte kräver operation och som skulle passa i ett större åtgärdsprogram. En studie från 2023 pekar mot att målet nu verkar nära och att hjälpen kanske kommer i form av en genterapi.

Forskargruppen bakom studien har utvecklat en steriliseringsmetod som ska ges till honkatter som engångsbehandling via en injektion i lårmuskeln. I sprutan finns en virusvektor som transporterar in en ny gen i kattens celler. Genen kodar för könshormonet AMH (anti-müllerskt hormon) som tillverkas i äggstockarna hos fertila däggdjurshonor. AMH-genen finns redan hos katterna, men med en extra genkopia tillverkas mer av hormonet. I tidigare studier på möss har det visats att förhöjda nivåer av AMH gjorde mushonor sterila. Det berodde på att de äggblåsor som omsluter varje enskilt ägg inte bildades och ägglossningen uteblev. När strategin testades i sex katthonor försvann könsdriften helt hos fyra. De två andra parade sig i närvaro av en hane men blev inte dräktiga. Tre katthonor fungerade som kontroller i studien och fick inte genterapin. De blev alla dräktiga under tiden försöket pågick.

Forskarna noterade inte några biverkningar och resultaten pekar mot att genterapin skulle kunna vara den effektiva engångsbehandling som forskare så länge försökt utveckla. Frågan är dock hur länge effekten håller i sig. Den nya AMH-genen integreras inte i kattens genom vilket innebär att den på sikt kan försvinna när cellerna delar sig. I studien såg forskarna visserligen avtagande AMH-nivåer över tid, men nivåerna var fortfarande högre än normalt två år efter behandlingen. Den katthona som följts längst blev fortfarande inte dräktig fem år efter att hon fått behandlingen.⁶⁶



Bild 12. Larver av silkesfjäril (*Bombyx mori*) har använts i flera tusentals år i Kina för att spinna silkestråd som används till garn och sidentyg. Med CRISPR/Cas9 har fjärilslarver programmerats om för att istället spinna spindeltråd som är superstark och har många potentiella användningsområden, till exempel som kirurgtråd. Foto: Depositphotos.

3.4 Genomredigerade silkeslarver spinner spindeltråd

Silkesfjärilens larver (*Bombyx mori*) har använts i flera tusentals år i Kina för att spinna silkestråd som används till garn och sidentyg (bild 12). Larven har speciella körtlar där silkesproteiner bildas och sätts ihop till en tråd. Silkestråden kan bli upp till 1500 meter lång, till skillnad från ull eller bomull som består av korta fibrer som inom spinns till en tråd. Det är framför allt silkestrådens längd som gör den så eftertraktad inom textilindustrin. Larven använder tråden till att göra en kokong där den utvecklas till en fjäril. Inom textilindustrin tas silkestråden i kokongen tillvara innan fjärilen tar sönder den och flyger iväg.

Spindeltråd är ett unikt material. Det är också en form av silke som är tunt och elastiskt samtidigt som det är starkare än stål. Trådarna är uppbyggda av proteiner som spindeln förvarar i en körtel tills det är dags att väva ett nät. Forskare har i många år försökt framställa spindelsilke för att till exempel använda som kirurgtråd eller som material i skottsäkra västar, men spindlar låter sig inte tämjas så lätt. De kan vara mycket territoriella med en benägenhet att döda sina grannar, och de är inte alltid så ihärdiga i sin uppgift att spinna tråd. Det är därför svårt att hålla många spindlar för att få fram spindelsilke.

Med hjälp av genteknik har forskare försökt förmå andra organismer som till exempel hamstrar, bakterier, getter och möss, att tillverka silkesproteiner i större skala. Bäst lämpad för uppgiften verkar dock silkesfjärilens larver vara som redan har ett maskineri för att inte bara tillverka proteinerna utan också spinna silkestråden med hjälp av speciella körtlar. Trots idoga försök har det visat sig svårt att få fram spindeltråd av samma styrka och längd som originalet men nu har forskare i Kina nått nästan ända fram. Men hjälp av CRISPR/Cas9 har de

fört in den kompletta genetiska instruktionen för att framställa spindelsilke i silkeslarver och lyckats få larverna att spinna spindeltråd av full längd. Tråden är sex gånger starkare än det material som används i skottsäkra västar vilket är det starkaste som forskare hittills lyckats framställa med genteknik. Trots rekordet är det ändå riktigt lika starkt som spindelns egna tråd.^{67, 68}

3.5 Invasiva myggor kontrolleras med genteknik

Flera allvarliga sjukdomar som malaria, denguefeber, zika och gula febern sprids via myggor som är vektorer för sjukdomarna. Sedan 1950-talet har olika arter av skadeinsekter steriliserats med hjälp av strålning och sedan släppts ut i sin naturliga miljö. Strategin är att när sterila insekter släpps ut och parar sig med andra insekterna produceras ingen avkomma och populationen minskar. En nackdel med tekniken är att insekternas överlevnadsförmåga kan försämrans på grund av strålningen. Det gör att de sterila insekterna får svårare att konkurrera med sina artfränder i naturen. En annan nackdel är att det inte går att separera hanar från honor. Helst ska bara hanar släppas ut eftersom det är honorna som sprider sjukdom och lägger ägg på grödor.

En alternativ strategi för att uppnå samma effekt är att modifiera myggor genetiskt. Brasilien godkände 2014 genetiskt modifierade myggor av arten *Aedes aegypti* för kommersiell användning. I Amerika är *Aedes aegypti* är en invasiv art som ursprungligen kommer från den afrikanska kontinenten och det är honor av den arten som sprider zika, gula febern, denguefeber och chikungunya. Den genetiska modifieringen resulterade i att alla individer i avkomman dog. I en uppdaterad version, som fick marknadsgodkännande 2020, dör bara de individer i avkomman som är honor, medan hanarna överlever. År 2021 började de modifierade myggorna säljas direkt till de brasilianska konsumenterna i form av en låda med ägg som innehåller hanmyggor. När vatten tillsätts utvecklas myggorna och tar sig ut ur lådan.

År 2020 fick företaget klartecken att som del av en pilotstudie släppa ut de genetiskt modifierade myggorna på Florida Keys, en ögrupp utanför Miami i USA. Studien som företaget gjort tillsammans med *Florida Keys Mosquito Control District* (FKMCD) startade 2021 och pågick under tre säsonger. Det var första gången genetiskt modifierade myggor släpptes ut i USA. Under 2023 kom en utvärdering med slutsatser att hanmyggorna överlever bra i naturen och att populationen *Aedes aegypti* har minskat. Det verkar som att genetisk modifiering enligt den här strategin är en framkomlig metod för att minska en invasiv och smittbärande population myggor.⁶⁹

3.6 Colombia ger grönt ljus till genomredigerade grisar resistenta mot PRRS

Colombia var under 2023 först med att lämna ett positivt utlåtande om en genomredigerad gris med motståndskraft mot det virus som orsakar sjukdomen *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome* (PRRS). Det innebär att man inte särskiljer de genomredigerade grisarna från konventionellt avlade grisar.

PRRS är en virussjukdom som orsakar djuren stort lidande och som klassas som en av de allvarligaste grissjukdomarna av FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO). Mot PRRS finns varken vaccin eller behandling och eftersom viruset försvagar immunsystemet tillstöter ofta sekundära infektioner som kräver antibiotikabehandling. Det är en av anledningarna till att den också räknas som den mest kostsamma sjukdomen hos gris. I Sverige konstaterades fall av sjukdomen för första gången 2007 men utbrottet kunde bekämpas framgångsrikt. Idag är Sverige fritt från PRRS-viruset, men risken finns alltid att svenska grisar åter drabbas eftersom smittan finns i stora delar av världen.

I en studie från 2018 visade forskare vid bland annat Roslininstitutet i Edinburgh hur de med hjälp av CRISPR/Cas9 stängt av delar av det protein som PRRS-viruset använder för att ta sig in i grisarnas celler. Det räckte för att viruset inte skulle kunna infektera grisarna. Ett brittiskt företag som forskarna samarbetar med försöker nu få ut grisarna på marknaden. De har ansökt om marknadsgodkännande i ett flera länder där grisuppfödning är en stor industri till exempel USA, Kanada och Kina. Responsen från USA:s berörda myndighet, FDA, förväntas komma under första halvan av 2024, men Colombia blev alltså först med att ge grisen grönt ljus.^{70, 71}

4 Människa och medicin

4.1 Introduktion

Genteknik används främst inom medicinska behandlingar i form av genterapier. De sjukdomar som EU-kommissionen godkänt genterapier för är dels 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 som kan kompensera för den gen som är muterad och orsakar sjukdomen. Det kan liknas vid en organtransplantation där genen motsvarar det nya organet. Vid de genterapier som används för behandling av cancer är strategin att föra in en gen som kodar för en ny receptor till T-celler (en typ av immunceller). När T-cellerna med den nya receptorn återförs till patienten som behandling kan de mer effektivt upptäcka och döda cancerceller. Behandlingarna kallas för CAR-T-cellerterapi eftersom den nya receptorn förkortas CAR (bild 13).

De senaste åren har även genterapier som baseras på genomredigering med verktyg som CRISPR/Cas9 och basredigering utvecklats. De här behandlingarna används för att stänga av gener eller korrigerar mutationer som orsakar sjukdom. Under 2023 godkändes den första genomredigerande behandlingen i USA och Storbritannien och samma behandling har rekommenderats av EU:s läkemedelsmyndighet EMA att godkännas under början av 2024.

Genteknik används också inom forskningsområdet xenotransplantation, där forskare framför allt undersöker möjligheten att transplantera organ från gris till människa. Det är då donatorn (grisen) som modifieras genetiskt för att inte mottagarens immunsystem ska stöta bort det nya organet (läs mer under 4.5).

4.2 Genterapier med terapeutisk gen i virusvektor

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 genom att föra in en ny gen i en patients celler som kan kompensera för en gen som är muterad och orsakar sjukdom. Vägen till säkra och fungerande genterapier har dock varit lång och svår. Det forskare bland annat har brottats med att få in nytt DNA i celler på ett sätt så att kroppens immunsystem inte reagerar. Till sin hjälp har forskare främst tagit virus som har en unik förmåga att ta sig in i sin värdorganisms celler och lämna av sitt genetiska material. De virus som används inom genterapier kallas virusvektorer och har modifierats genetiskt så att virusets egna gener bytts ut mot den gen man vill föra in i cellen. Utan sina egna gener kan viruset inte spridas och har därmed avväpnats. Det dröjde ända till år 2000 innan en genterapi verkligen fungerade, och ytterligare tolv år innan den första godkändes inom EU. De senaste åren har det skett en markant ökning i antalet genterapier som godkänns och därmed når patienter i en större utsträckning.

4.2.1 Totalt sjutton genterapier har godkänts av EU-kommissionen

Sedan 2012 har sjutton genterapier godkänts inom EU. För tre av dem har godkännandet återkallats på läkemedelsföretagens eget initiativ av ekonomiska skäl. Det har skett en markant ökning av godkännanden, tio av sjutton har godkänts de senaste tre åren. Att en genterapi godkänts av EU-kommissionen efter inrådan av EU:s läkemedelsmyndighet, EMA, betyder inte att den kommer att användas i Sverige. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har i uppgift att utföra en hälsoekonomisk utvärdering av varje genterapi och sedan bestämmer Rådet för nya terapier (NT-rådet) om behandlingen ska användas av regionerna eller inte.

Den hälsoekonomiska utvärderingen är komplicerad bland annat eftersom den data som finns från kliniska studier är begränsad när det handlar om ovanliga sjukdomar, samt att genterapier är en relativt ny behandlingsmetod och det är därför svårt att bedöma hur länge behandlingseffekten håller. Den springande punkten är att flera av de genterapier som är godkända kostar runt 20–30 miljoner SEK för en dos. I tabell 1 summeras de genterapier som idag är godkända inom EU och NT-rådets rekommendation.

Tabell 1. Godkända genterapier inom EU

Sjukdom	Läkemedel	År för godkännande	Rekommenderad av NT-rådet?
Hyperlipoproteinemi typ 1 (fettomsättningsrubbnig)	Glybera	2012	återkallat tillstånd
Melanom (cancer)	Imlygic (modifierat virus)	2015	nej
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 (ärfdig blindhet)	Luxturna	2018	ja
Storcelligt B-cellslymfom (cancer)	Yescarta (CAR-T)	2018	ja
Beta-thalassemi (hemoglobinsjukdom)	Zynteglo	2019	återkallat tillstånd
Spinal muskeldystrofi (neuromuskulär sjukdom)	Zolgensma	2020	ja, för små barn med typ 1 SMA och viss genetik

Sjukdom	Läkemedel	År för godkännande	Rekommenderad av NT-rådet?
Metakromatiskt leukodystrofi (ämnesomsättningssjukdom)	Libmeldy	2020	ja
Mantelcellslymfom (cancer)	Tescartus (CAR-T)	2020	ja
Cerebral adreno-leukodystrofi (hjärnsjukdom)	Skysona	2021	återkallat tillstånd
Multipelt myelom (cancer)	Abecma (CAR-T)	2021	utreds
Multipelt myelom (cancer)	Carvykti (CAR-T)	2022	utreds
AADC-brist (neurologisk sjukdom)	Upstaza	2022	utreds
Hodkins lymfom (cancer)	Breyanzi (CAR-T)	2022	utreds
Hemofili A (blödarsjuka)	Roctavian	2022	utreds
Hemofili B	Hemgenix	2023	utreds

4.2.2 Genterapi för behandling av hemofili B godkänd 2023

EU-kommissionen har under 2023 godkänt en ny genterapi. Den kallas Hemgenix och har utvecklats för behandling av hemofili B som är en form av blödarsjuka. Orsaken till hemofili B är en mutation i genen F9 som ger en brist av koagulationsfaktor 9. Hos personer med olika former av blödarsjuka leverar sig inte blodet vid skador vilket kan leda till långvariga blödningar. De behandlas förebyggande med ersättningsterapi, det vill säga regelbunden tillförsel av koagulationsfaktorer. Hemgenix är tänkt som en engångsbehandling där en ny funktionell kopia av F9-genen förs in i patientens celler med hjälp av en virusvektor. De studier som ligger till grund för godkännandet visar att genterapin leder till färre blödningar än ersättningsterapi och att 96 procent (52 av 54) av patienterna som mottagit Hemgenix inte längre är i behov av ersättningsterapi. Under 2022 godkändes en annan genterapi för behandling av hemofili A inom EU.⁷²

4.2.3 Genterapi mot ovanlig form av medfödd dövhet

En genterapi mot dövhet har för första gången prövats kliniskt och har visat ge en positiv behandlingseffekt. Det är fem barn i Kina med en ovanlig form av medfödd dövhet som fått en genterapi injicerad till hörselsnäckan. Gemensamt

för de patienter som mottagit genterapin är att de har två icke-fungerande kopior av genen *OTOF* som leder till att proteinet otoferlin inte tillverkas. När ljudvågor ska omvandlas till kemiska signaler i örat behövs otoferlin för att signalerna ska nå hjärnan och uppfattas som ljud. Med genterapin fördes en ny funktionell kopia av *OTOF*-genen in med hjälp av en virusvektor. Behandlingen injicerades till hörselsnäckan och inne i innerörats hårceller används instruktionerna som finns i *OTOF* för att tillverka otoferlin. Av de fem patienter som fick genterapin kan fyra uppfatta ljud av nivåer som motsvarar en normal konversation.

Anledningen till att ingen positiv effekt sågs hos den femte patienten kan vara en redan utvecklad immunitet mot den typ av virusvektor som användes och att immunförsvaret därför bröt ner virusvektorn med den nya genen. I dagsläget finns inga läkemedel för gravt hörselskadade eller döva, bara tekniska hjälpmedel. De första resultaten av genterapin, att fyra av fem nu kan höra ljud med 50 till 55 decibel, visar att genterapi kan ge en bättre uppfattning av ljud än till exempel ett cochlea-implantat, som är ett avancerat tekniskt hjälpmedel. Även om genterapin är utvecklad för en ovanlig form av medfödd dövhet så kan den nu prövade behandlingsformen bana väg för behandling även av andra former av dövhet.⁷³

4.3 CAR-T, genterapi som cancerbehandling

Vid en cancerbehandling är det ultimata målet att döda cancerceller samtidigt som friska celler skonas. Vårt eget immunsystem är en utmärkt utgångspunkt för detta eftersom vissa immunceller kan skilja på friska och sjuka celler. Till sin hjälp har T-celler receptorer i sina cellmembran som känner igen och reagerar på antigen, ett ämne som inte hör hemma i den friska kroppen. En antigen kan komma från till exempel en infekterande bakterie eller ett virus. Utmärkande för cancerceller är att de delar sig okontrollerat och muterar snabbt vilket gör att de tillverkar nya proteiner som kan uppfattas som främmande för immunförsvaret. De proteinerna kallas för neo-antigen.

Det finns receptorer på alla friska cellers yta som visar upp delar av sitt innehåll på cellytan, som en deklARATION till immunförsvaret att allt är lugnt, inget virus har infekterat eller cancer utvecklats. Receptorerna kallas för MHC1. När en cell som utvecklats till cancercell visar ett neo-antigen på någon av sina MHC1-receptorer reagerar T-celler och dödar cellen. Ett sätt för cancerceller att undkomma T-cellerna är att visa färre neo-antigen genom att inte ha så många MHC1-receptorer. Det leder dock till att en annan typ av immunceller som heter NK-celler (från engelskans *Natural Killer*) reagerar på, och dödar, cancercellen eftersom det inte är friskt att ha så få MHC1-receptorer. NK-celler reagerar på samma sätt om antikroppar från immunförsvaret har bundit till och ”flaggat” neo-antigen på cancercellernas yta.

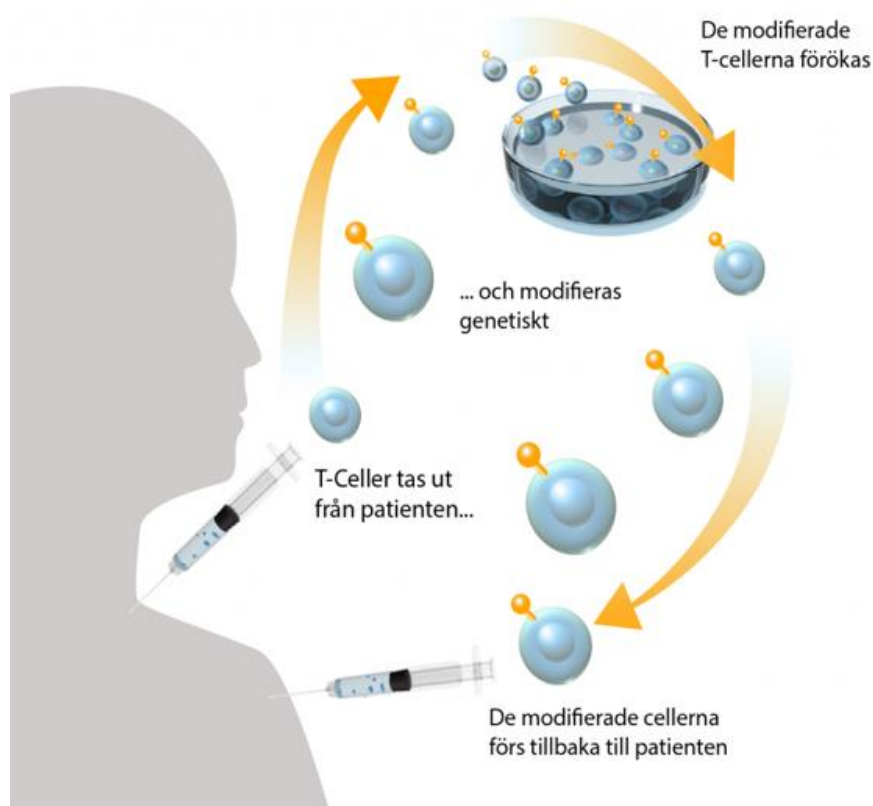


Bild 13. Vid behandling med en CAR-T-cellerterapi isoleras patientens egna T-celler ur ett blodprov och modifieras med en ny receptor (CAR). När de modifierade T-cellerna förökats upp återförs de till patienten som behandling. CAR gör T-cellerna bättre på att söka upp och döda cancerceller.

Både T-celler och NK-celler är viktiga för att förhindra uppkomst och progression av cancer och utgör det immunologiska övervakningssystemet. Cellernas förmåga att upptäcka och döda cancerceller dras nytta av i en typ av cancerbehandlingar som kallas cellulära immunterapier där behandlingsstrategin är att på olika sätt göra NK- eller T-cellernas reaktion mot cancerceller än mer kraftfull. Ett sätt är att använda genteknik och utrusta cellerna med en helt ny receptor som specifik känner igen cancerceller (bild 13). Receptorn heter chimär antigenreceptor och förkortas CAR. Behandlingarna kallas därför CAR-T eller CAR-NK beroende på vilken typ av immuncell som modifieras genetiskt med receptorn. CAR-T och CAR-NK räknas både som immunterapier och genterapi eftersom immunförsvaret vänds mot cancercellerna via genetisk modifiering.

CAR-T-cellerterapi har använts i över tio år och inom EU är sex behandlingar godkända. Tre av dem används i Sverige. De andra tre är under hälsoekonomisk utredning som kommer ligga till grund för om regionerna rekommenderas använda behandlingen eller ej. De CAR-T-cellerterapi som är i kliniskt bruk är främst riktade mot B-celler som omvandlats till cancerceller vid olika former av leukemi och lymfom (blodcancer). CAR är då designad att söka upp och döda just B-celler.

Ännu är ingen CAR-NK-cellerterapi godkänd för användning men många är i klinisk prövning. En viktig egenskap hos CAR-NK-cellerterapi är att det kanske inte blir nödvändigt att använda patientens egna celler. En sådan ”*off-the-shelf*” behandling skulle bli billigare, kunna sättas in snabbare och vara mindre krävande för patienten, än behandlingen där patientens egna celler behöver användas.

4.3.1 Patienter med myasthenia gravis hjälpta av CAR-T-cellerterapi

I en studie från 2023 visade forskare hur en CAR-T-cellerterapi gett mycket positiv behandlingseffekt hos fjorton patienter med sjukdomen myasthenia gravis. Hos en person med myasthenia gravis har immunsystemet felaktigt angripit de receptorer som sköter impulsöverföringen mellan nerver och muskler. Det leder till symtom som muskelsvaghet och trötthet. Måltavlan för den CAR-T-cellerterapi som provats i studien är B-celler, som är inblandade i många autoimmuna sjukdomar, inklusive myasthenia gravis.

Hos samtliga fjorton patienter som mottog CAR-T-cellerterapi försvann symtomen helt, eller nästan helt, efter mellan sex till nio månader. Bäst resultat hade behandlingen när den gavs en gång i veckan under sex veckor. Det här är andra gången som en CAR-T-cellerterapi har prövats och gett positiv behandlingseffekt för en autoimmun sjukdom. Första gången var 2022 och då handlade det om systemisk lupus erythematosus (SLE, eller lupus). De båda studierna ger hopp om att en ny typ av behandling kan vara på intågande för patienter med autoimmuna sjukdomar.⁷⁴

4.3.2 Risk för ny cancer efter CAR-T-cellerterapi utreds

I USA har läkemedelsmyndigheterna FDA tillsatt en utredning om CAR-T-cellerterapi som getts för att behandla cancer kan leda till ny cancer och om det finns behov av särskild reglering av den här typen av behandling. Anledningen till utredningen är att det kommit in rapporter om sällsynta fall där patienter som tidigare behandlats med CAR-T-cellerterapi insjuknat och i vissa fall avlidit i nya cancerformer, inklusive CAR-positivt lymfom. Det innebär att de CAR-T-celler som använts som behandling mot cancer själva har omvandlats till cancerceller. Sjukdomsfallen har uppkommit både inom ramen för kliniska prövningar av nya behandlingar och vid uppföljning av godkända behandlingar. FDA poängterar att de övergripande fördelarna med dessa produkter fortsätter att signifikant uppväga potentiella risker och representanter från de företag som distribuerar CAR-T-cellerterapierna har uttalat sig och säger att de är trygga med den övergripande säkerhetsprofilen.⁷⁵

4.4 Genomredigerande behandlingar

Med genomredigering är det möjligt att göra ändringar i den genetiska koden utan att nytt DNA tillförs. Några av teknikerna som används kallas populärt för gensaxar, och CRISPR/Cas9 är den som används mest. I kölvattnet av CRISPR/Cas9 har fler tekniker som till exempel basredigering utvecklats. Ännu finns bara en godkänd behandling men hundratals är i klinisk prövning, framför allt i Kina och USA, som är världsledande på området.

4.4.1 Första CRISPR/Cas9-baserade behandlingen godkänns

Storbritanniens läkemedelsmyndighet, MHRA, blev i november 2023 först i världen med att godkänna en behandling som baseras på CRISPR/Cas9. Behandlingen heter Casgevy och är utvecklad för de två hemoglobinsjukdomarna, β -thalassemi och sicklecellanemi. En knapp månad efter följde USA:s läkemedelsmyndighet FDA dem i spåren och godkände samma behandling. EU:s läkemedelsmyndighet EMA rekommenderade i slutet på 2023 att EU-kommissionen ska godkänna Casgevy, och de gör i så fall det under början av 2024.

β -thalassemi och sicklecellanemi orsakas båda av mutationer i en av de gener som kodar för uppbyggnaden av de röda blodkropparnas hemoglobin. Hos patienter med sicklecellanemi antar blodkropparna formen av en skära (eng. *sickle*), är kortlivade och lätt klumpar ihop sig vilket leder till blodproppar och akut blod- och syrebrist i olika organ (bild 14). Patienter upplever mycket smärta, behandlas med morfinpreparat och lever i ständig risk för organsvikt. β -thalassemi är en mildare form av hemoglobinsjukdom men där de mest sjuka patienterna behöver blodtransfusion varje månad för att få tillgång till funktionellt hemoglobin.



Bild 14. Till följd av en förändring i de röda blodkropparnas hemoglobin antar de formen av en skära, klumpar ihop sig och orsakar smärtsamma blodproppar. Med världens första CRISPR/Cas9-baserade behandling tillverkas funktionellt hemoglobin och patienterna blir symtomfria. Foto: *National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health.*

Vid behandling med Casgevy isoleras patientens egna blodbildande stamceller och en gen som heter *BCL11A* stängs av med CRISPR/Cas9. *BCL11A*-genen kodar för ett protein som bromsar tillverkningen av en annan form av hemoglobin som kallas för fetalt hemoglobin. Under fostertiden är det fetalt hemoglobin som sköter syretransporten i blodet, men ungefär tre månader efter födseln så slår tillverkningen om till "vuxet" hemoglobin. När *BCL11A* stängs av släpper bromsen och cellerna börjar tillverka fetalt hemoglobin igen. Själva behandlingseffekten kommer av att fetalt hemoglobin kan kompensera för ett icke-fungerande "vuxet" hemoglobin.

I de kliniska prövningar som ligger till grund för godkännandet ingick ett hundratal patienter. Hos samtliga kunde normala mängder fungerande hemoglobin uppmätas i blodet efter behandlingen varav majoriteten var fetalt

hemoglobin. Ingen av de behandlade patienterna med sicklecellanemi upplever längre de svåra episoder av smärta de tidigare behövde behandlas för och de mår generellt mycket bättre. Patienterna med β -thalassemi är inte längre i behov av blodtransfusioner. Så här långt ser det ut som att det är en botande behandling som inte ger oacceptabla biverkningar, men effekt och säkerhet i ett längre perspektiv är okänd.^{76, 77, 78}

4.4.2 CRISPR/Cas9 *in vivo* för behandling av transtyretinamyloidos

I rapporten Genteknikens utveckling 2021 skrev vi om den första CRISPR/Cas9-baserade behandlingen som prövades *in vivo* (direkt i kroppen) på patienter. Behandlingen var utvecklad för sjukdomen ärftlig transtyretinamyloidos som även kallas ”Skelleftesjukan”. Under 2023 kom resultat från utökade kliniska prövningar. Transtyretinamyloidos orsakas av mutationer i genen *TTR* som leder till att proteinet transtyretin tillverkas felaktigt, ackumuleras i, och skadar vävnader. Funktionen av transtyretin funktion är normalt att hjälpa till med transporten av vitamin A och sköldkörtelhormon i blodet.

Strategin bakom den CRISPR/Cas9-baserade behandlingen är att stänga av *TTR*-genen i leverceller som tillverkar majoriteten av kroppens transtyretin. CRISPR/Cas9 levererades via blodet till leverceller i en lipid nanopartikel. I november 2023 presenterades nya data från en studie med sextiofem patienter som visade att hos samtliga minskade koncentrationen av transtyretin. Eftersom sjukdomen är progressiv förväntas inte alla symtom försvinna men förhoppningen är att förloppet stoppas. Idag finns flera behandlingar som fördröjer sjukdomsförloppet men måste ges vid upprepade tillfällen under hela livet. Den genomredigerande behandlingen är tänkt att ges en gång. Företaget kommer att återkomma under 2024 med kliniska data som kan ge mer insikt i hur behandlingen påverkar patienternas tillstånd.⁷⁹

4.4.3 CRISPR/Cas9 *in vivo* för behandling hereditärt angioödem

Samma företag som ligger bakom den genomredigerande behandlingen mot transtyretinamyloidos använder en snarlik strategi för en behandling mot sjukdomen hereditärt angioödem. Personer med hereditärt angioödem får smärtsamma och plötsliga inflammatoriska skov som gör att organ och vävnader svullnar upp, främst i huden och mag- och tarmkanalen. Orsaken till sjukdomen är en överproduktion av proteinet bradykinin som leder till att små blodkärl läcker vätska till kringliggande vävnader. Det protein som i sin tur driver på tillverkningen av bradykinin heter kallikrein.

I behandlingen riktas CRISPR/Cas9 mot *kallikrein B1 (KLKB1)* som kodar för ett förstadium till proteinet kallikrein. När *KLKB1* stängs av så hämmas tillverkningen av både kallikrein och bradykinin. Behandlingen har givits till tio patienter och hos samtliga minskade såväl koncentrationen av bradykinin i blodet som antalet skov. I november 2023 klassade EU:s läkemedelsmyndighet EMA behandlingen mot hereditärt angioödem som ett särsläkemedel (*orphan drug designation*). Särsläkemedelsklassning betyder att företag uppmuntras att utveckla läkemedel mot allvarliga och ovanliga sjukdomar som generellt har en liten marknad, bland annat med ekonomiska incitament.⁸⁰

4.4.4 Ärftligt högt kolesterol kontrolleras med genomredigering

Vid en hjärtkonferens i USA presenterades under 2023 lovande resultat av en helt ny typ av genterapi mot ärftligt högt kolesterol. Tekniken som används är basredigering, ett verktyg för genomredigering som baseras på CRISPR/Cas9-teknik.

Kolesterol är ett fettämne med många viktiga funktioner i kroppen till exempel som beståndsdel i cellernas omslutande membran. En del kolesterol fås via maten men det mesta tillverkas i levern och transporteras ut i blodet förpackat i lipoproteiner (LDL). Alla celler har receptorer på ytan som kopplar till LDL och tar på så sätt upp kolesterol. För höga värden kolesterol i blodet kan vara skadligt eftersom det kolesterol som cellerna inte förmå ta upp kan fastna i kärlväggen och orsaka åderförfattning. Det ger i sin tur en ökad risk för hjärt-och kärlsjukdomar. Kolesterolvärdet i blodet är det ett resultat av både genetiska riskfaktorer och levnadsvanor, men hos vissa personer är det helt och hållet ärftligt och beror på att deras celler har för få LDL-receptorer. Det tillståndet kallas för familjär hyperkolesterolemi och är den största anledningen till att unga, till synes friska och sunda personer, drabbas av hjärt-och kärlsjukdomar.

I behandlingen som nu prövats kliniskt ändras en kvävebas i genen *PCSK9*. Ändringen resulterar i att genen stängs av och därmed tillverkningen av det enzym som genen kodar för. En av enzymets funktioner är att bryta ner LDL-receptorer. Utan enzymet får cellerna fler receptorer och tar då upp kolesterol bättre vilket minskar mängden kolesterol i blodet. Strategin att hämma PCSK9 är beprövad och används i andra typer av läkemedel mot högt kolesterol i form av antikroppar som blockerar LDL-receptorerna. En sådan behandling ges via injektion en till två gånger i månaden.

Tio patienter med familjär hyperkolesterolemi som utvecklat kranskärlssjukdom ingår i prövningen som ännu pågår. Sex av patienterna fick en låg dos för att kontrollera att de tolererade behandlingen utan att få allvarliga biverkningar. Hos dem förväntades ingen klinisk förändring. För de tre patienter som fått en terapeutiskt relevant dos halverades mängden kolesterol i blodet. En patient hade precis fått behandlingen när data presenterades och hade då ännu inte undersökts. Det här är första gången som basredigering används *in vivo* (direkt i kroppen) och studien är i ett mycket tidigt skede. Större studier behövs för att undersöka både säkerhet och behandlingseffektivitet. Om den lovande effekten som kan ses i den här första studien upprepas i större studier så kan det bana väg för ett nytt sätt att behandla hjärt- och kärlsjukdom. ⁸¹

4.4.5 Ärftlig genomredigering är inte tillåtet

När mutationer induceras i embryon, könsceller eller i befruktade ägg kan den genetiska förändringen bli ärftlig. Att utföra så kallad ärftlig genomredigering med CRISPR/Cas9 eller andra tekniker är inte tillåtet i de flesta länder, inklusive Sverige. Forskare med särskilda etiska tillstånd kan i Sverige forska på embryon fram till dag 14 i utvecklingen, men sedan avbryta experimentet.

Sådan forskning är viktig bland annat för att studera fertilitetsproblem och grundläggande aspekter i embryoutvecklingen. De embryon som studeras är överlevnads embryon som donerats från in vitro assisterad fertilisering (IVF).

Vid ett känt tillfälle har ärftlig genomredigering på människor använts. Det var den kinesiske forskaren He Jiankui som under en vetenskaplig konferens 2018 presenterade ett experiment i vilket han använt CRISPR/Cas9 i två mänskliga embryon, och använt dessa vid en IVF. Enligt Jiankui själv var syftet göra barnen immuna mot HIV genom att slå ut en receptor som viruset behöver för att infektera en cell. Experimentet chockade både forskarvärlden och allmänheten och gav upphov till stark kritik. Gängse uppfattning var, och är, att tekniken är för ny för att använda på ett sätt i människor så att den genetiskt förändringarna blir ärftliga. Det är oklart om samhällen någonsin kommer anse det etiskt försvarbart. Jiankui straffades i sitt hemland men det har varit svårt för omvärlden att få ta del av de fullständiga resultaten och information om barnen, och om det finns fler. Inga data har heller publicerats i någon vetenskaplig tidskrift.

När det handlar om att inducera ärftliga genetiskt förändringar uppstår andra etiska frågor än när vanliga kroppsceller redigeras till exempel vid genterapi. Statens medicinska råd (Smer) därför beskrivit och analyserat de här frågeställningarna utförligt i en rapport från 2022, där de också kommer med konkreta råd, bland annat att det även fortsättningsvis bör vara förbjudet med ärftlig genomredigering. I rapporten diskuteras en specifik situation i vilken ärftlig genomredigering kan tänkas vara intressant att eventuellt utföra i framtiden. Det handlar om att ge ökade förutsättningar för blivande föräldrar som bär på anlag för en allvarlig ärftlig sjukdom att få genetiskt besläktade barn utan denna allvarliga sjukdom. Det är en av anledningarna till varför forskare har fortsatt studera hur CRISPR/Cas9 och andra tekniker för genomredigering fungerar i mänskliga embryon. Med den nya studien står det klart att mycket mer kunskap behövs innan det ens kan diskuteras.⁸²

4.4.5.1 Forskare varnar för att använda CRISPR/Cas9 på mänskliga embryon

Brittiska forskare har visat att CRISPR/Cas9 kan fungera sämre när tekniken används på celler i mänskliga embryon. Den riktade mutation som induceras med CRISPR/Cas9 är ett resultat av att cellens reparationssystem försöker laga skadan som uppstår när Cas9-enzymet klipper av DNA-strängarna. Eftersom lagningen sällan blir perfekt uppstår en genetisk förändring, en mutation. Forskarna bakom studien kunde se hur CRISPR/Cas9 väldigt effektivt sökte upp och klippte av DNA-strängarna på ett förutbestämt ställe. Men när cellerna skulle laga skadan misslyckades de fyra gånger av tio. Träsk DNA som inte lagas kan generera fler och större genetiska förändringar och ge upphov till missbildningar när embryot utvecklas. Fem av tio gånger använde cellerna en reparation som kallas för icke-homolog sammanfogning, som bara klistrar ihop DNA-ändarna. Endast en av tio gånger användes en typ av reparation som kallas för homologstyrd reparation, den lagning som i teorin skulle vara mest användbar i embryon för att korrigera en mutation som leder till sjukdom.⁸³

4.5 Xenotransplantation

Under 2023 hann 92 personer i Sverige som stod i kö för ett nytt organ avlida eller bli för sjuka för att kunna genomföra en transplantation. Det råder stor brist på organ att transplantera, inte bara i Sverige utan i stora delar av världen, vilket har motiverat forskare att undersöka om det går att använda organ, vävnader eller celler från djur vid transplantationer. Det kallas för xenotransplantation och utförs inte i dagsläget i Sverige. I USA däremot har forskare prövat att transplantera organ från genetiskt modifierade grisar till ett fåtal människor som är döda i laglig bemärkelse (hjärndöda).

En utmaning vid all transplantation är att hindra mottagarens immunförsvar från att stöta bort det nya organet. Ju närmare släkt mottagare och donator är, desto bättre förutsättningar har transplantationen att lyckas. Vid xenotransplantation är donator och mottagare inte ens av samma art, och genteknik måste användas för att lura immunförsvaret. De djur som fungerar som donatorer modifieras därför genetisk till exempel genom att stänga av gener som kodar för proteiner som aktiverar en människas immunförsvar.

Xenotransplantation är associerat med flera etiska frågor, inte minst från djurvälstånd- och djurskyddsperspektiv. Det väcker hos många också tankar och etiska frågor om det överhuvudtaget är rätt att transplantera från djur till människa. Detsamma gäller en ny strategi att få fram organ genom att odla dem från mänskliga stamceller i andra arter. Liknande etiska frågeställningar var aktuella under 1960-talet när transplantation mellan människor tog fart. Då ansåg många att det inte var etiskt försvarbart att flytta organ mellan människor. Nu, många år senare, vet vi att det räddat och förlängt livet för tiotusentals människor.

4.5.1 Två hjärtpatienter har genomgått xenotransplantation

Under 2023 genomfördes den andra xenotransplantation där det fanns en förhoppning om att mottagaren skulle överleva. Året innan, 2022, gjordes den första. Alla tidigare försök har gjorts med inramningen att mottagaren varit död i laglig bemärkelse.

Mottagaren vid xenotransplantation 2022 var en svårt hjärtsjuk man som var beroende av livsuppehållande behandling. Hjärtat kom från en gris som modifierats genetiskt för att minska risken för att hjärtat skulle stötas bort av patientens immunförsvar. Operationen utfördes vid ett sjukhus i Maryland, USA, och patienten överlevde i sextio dagar. Trots det tragiska, men väntade utfallet (givet patientens allvarliga hälsotillstånd) var transplantationen en sensation eftersom ingen tidigare levte så länge med ett organ från en annan art. Xenotransplantation 2023 utfördes på samma sjukhus och även denna gång transplanterades ett hjärta från en gris till en svårt hjärtsjuk patient. Den här gången överlevde patienten en månad med det nya hjärtat. Forskarna arbetar vidare med att undersöka dödsfallen för att få ledtrådar som kan förbättra chanserna till en helt lyckad xenotransplantation.^{84, 85}

4.5.2 Mänskliga stamceller utvecklas till njurar i grisembryon

De grisar som används som donatorer vid xenotransplantation har modifierats genetiskt för att patienternas immunförsvar inte ska stöta bort organet. Trots modifieringarna skulle troligen den människa som genomgår en xenotransplantation behöva livslång behandling med immunhämmande läkemedel, vilket ger biverkningar som till exempel ökad infektionskänslighet. Om organet istället skulle utvecklas från patientens egna stamceller skulle immunförsvaret inte uppfatta det som främmande, vilket har lett fram till att forskare försöker odla mänskliga organ i andra arter. Stamceller är celler i benmärgen som kan utvecklas till specialiserade celltyper som bygger upp organ och vävnader.

Forskare har under 2023 för första gången lyckats få ett komplext mänskligt organ att börja utvecklas i en annan art. I studien har mänskliga stamceller förts in i några dagar gamla grisembryon som modifierats genetiskt för att inte utveckla egna njurar. Under en månad lät forskarna embryot utvecklas i en surrogat-gris-mammans livmoder. När de tog ut och undersökte de månadsgamla embryona såg de att i några av dem hade mänskliga njurar i ett tidigt utvecklingsstadium. Andra forskargrupper har tidigare lyckats utveckla blodkärl och muskelvävnad i embryon i liknande experiment, men det här är första gången man kan visa att strategin fungerar för ett helt organ som består av många olika celltyper.

Studien är ett första steg på vägen och det är långt kvar tills forskarna vet om organ framtagna på det här sättet är användbara för transplantation. De primitiva njurarna bestod av 65 procent mänskliga celler, övriga celler kom från grisen, och för att inte mottagarens immunförsvar ska aktiveras måste andelen mänskliga celler vara högre. Det är inte heller säkert att de primitiva njurarna skulle utvecklats vidare till mer komplexa ”vuxna” njurar med alla de funktioner som krävs för att de ska fungera under lång tid. En etisk fråga specifikt relaterad till studien är det faktum att forskarna fann mänskliga celler i både hjärna och ryggmärg hos de undersökta grisembryona. Skulle det kunna påverka grisarnas mentala egenskaper? Skulle de mänskliga cellerna även kunna hamna i det reproduktiva systemet och ge upphov till ägg eller spermier? Troligtvis kommer de mänskliga stamcellerna behöva modifieras genetiskt inför framtida försök för att undvika att de kan infiltrera grisens olika organ under utvecklingen.⁸⁶

5 DNA-sekvensering och genetiska tester

5.1 Introduktion

År 2023 var det femtio år sedan en gen sekvensbestämdes för första gången. Vid DNA-sekvensering bestäms ordningen av kvävebaserna (A, T, C, G) i till exempel en enskilda gen, eller ett helt genom (arvs massa). När den första genen sekvenserats blev det startskottet till att försöka dechiffrera den genetiska koden, inte bara vår egen utan även andra arters. Det var länge dyrt, krångligt och tidskrävande, men det senaste decenniet har det ändrats radikalt med utvecklingen av tekniker med den engelska samlingsnamnet *next generation sequencing* eller bara NGS.

NGS används till storskalig sekvensering till exempel alla exoner (kodande delar) i ett genom eller hela genomsekvensen hos en individ. För kortare sekvenser används fortfarande äldre metoder som Sangersekvensering. En så kallad helgenomssekvensering tar idag en halv dag och kostar cirka 5000 kr. När sekvenserna är producerade följer ett relativt omfattande arbete med att kvalitetssäkra sekvenserna och med hjälp av avancerade algoritmer pussla ihop dem till en genomsekvens innan analyserna kan börja. Det kan jämföras med att det tog tio år (mellan 1990–2000) att sekvensera och sätta ihop den första, inte helt kompletta, upplagan av en människas genom till en kostnad om nästan tre miljarder amerikanska dollar. Det som främst ligger bakom förändringen i tid och kostnad är att NGS utvecklats parallellt med snabba datorer och smarta algoritmer som används för att hantera och analysera den stora mängd data som kan genereras.

5.2 Genomik – studier av hela genom

När hela genom studeras kallas det genomik. Det finns en sidogren som kallas jämförande genomik som handlar om att skaffa sig kunskap via jämförelser av olika arters genom. Det är en av nycklarna till att förstå informationen som finns lagrat i vårt DNA. Ju fler arter som jämförs desto mer klarnar bilden. Mycket tid och pengar har därför lagts på att sekvensera och kartlägga genomerna hos så många arter som möjligt.

Forskare upptäckte tidigt att bara några få procent av vårt DNA utgörs av gener, och att våra cirka 22 000 gener till stor del överlappar de gener som många andra arter har. Det beror på att majoriteten av alla gener kodar för proteiner som har grundläggande cellulära funktioner. I de jämförande studierna har forskare också upptäckt att det finns många DNA-sekvenser, som inte är gener, som är i stort sett identiska mellan många arter. Det skvallrar om att sekvenserna har en viktig biologisk funktion. Det har framkommit vid närmare efterforskningar att det rör sig om så kallade reglerelement som styr geners uttryck, alltså var och när gener ska vara aktiva i olika celler. Ett sådant dynamiskt genuttryck bidrar till livets komplexitet då celler kan vara specialiserade och ha vitt skilda uppgifter. En

cells uppgifter kan dessutom variera över tid och i vilken kontext cellen befinner sig. Andra delar av genomen utgörs av sekvenser som ofta är repetitiva och utgörs till exempel av transposoner, som kan vara mobila genetiska sekvenser. De här sekvenserna kan vara mycket svåra att läsa av och sätta ihop för att få en kontinuerlig sekvens av ett genom. En del organismer har mycket stor andel repetitiva sekvenser och mycket stora genom, och de är därför en utmaning att analysera. Nu har kostnaden för att läsa av längre sekvensbitar, så kallade *long reads* sjunkit. Längre sekvensbitar ihop med kraftfulla datoralgoritmer och superdatorer underlättar att få ihop pusslet även av repetitiva sekvenser.

Med NGS är det också möjligt att generera en större mängd data till att konstruera evolutionära släktträd för att förstå arters ursprung. När arter jämförs ger det också nycklar till att förstå vilka evolutionära processer som ägt rum under den tid som arterna varit separerade. Jämförelser är också viktiga inom en art, till exempel för att förstå varför vissa individer drabbas av en specifik sjukdom och andra inte gör det. Jämförelser av det slaget kan ge information om vilka genetiska varianter som kan ge en ökad risk för sjukdom.

5.2.1 Kartläggning av 240 däggdjurs genom

I ett internationellt samarbetsprojekt som delvis letts från Uppsala universitet har genomen hos 240 däggdjurs sekvenserats och jämförts. Bland däggdjuren som ingår i studien finns förutom människa vitt skilda arter som hund, jordsvin, elefant och fladdermus. Däggdjur tillhör en klass inom djurriket med exceptionellt stor variation i utseende, storlek och levnadsätt och studien är den största kartläggningen hittills av däggdjurens genetiska kod. Resultaten redovisades i 11 artiklar i ett stort temanummer av den vetenskapliga tidskriften *Science*.

Vid en jämförelse av de 240 däggdjurens genom kunde forskarna peka ut flera gener och regulerande element som finns hos många arter och som lämnats i stort sett oförändrade under miljontals år av evolution. Likheten avslöjar att de är viktiga för grundläggande funktioner vilket innebär också att förändringar i dem med stor sannolikhet kan kopplas till sjukdomar. Forskarna rapporterar att nära tio procent av människans genom är så gott som identiska i jämförelse med andra däggdjur. Genetiska olikheter identifierade också mellan däggdjur som kan kopplas till specialiserade egenskaper som bara återfinns hos några enstaka arter, till exempel vinterdvala. Den stora mängd data som genererats i projektet kommer att ha betydelse i flera studier av hur vårt och andra däggdjurs genom fungerar och har förändrats under evolutionen, och för att identifiera gener eller andra regioner som ligger bakom sjukdomar.^{87, 88}

5.2.2 Största databasen med mänskliga genomsekvenser lanserad

Världens största databas med mänskligt DNA finns numera i Storbritannien och kallas för *UK Biobank*. Från november 2023 är det möjligt för forskare att ansöka om tillgång till databasen som samlar den fullständiga genomsekvensen från en halv miljon friska blodgivare inklusive information om till exempel kön och etnicitet. All information är anonymiserad så det går inte att veta vem

genom man studerar. Databaser av det här slaget är viktiga bland annat för att studera kopplingen mellan sjukdomar och gener – kunskap som i ett längre perspektiv kan ge bättre behandlingar och diagnostiska verktyg. Tidigare data i *UK Biobank* har redan använts i fler än 9000 vetenskapliga publikationer, och användningen lär nu öka när databasen blivit än mer omfattande.⁸⁹

5.2.3 Människans Y-kromosom fullständigt kartlagd

Under 2023 presenterades den fullständiga DNA-sekvensen av människans minsta kromosom, Y-kromosomen. Hos alla däggdjur är Y-kromosomen avgörande för att ett manligt kön ska utvecklas i ett embryo. Individer med manligt kön har i regel de två könskromosomerna X och Y, medan de med kvinnligt kön har två uppsättningar av X. Just Y-kromosomen har varit svår att sekvensbestämma eftersom den dels innehåller många kopior av samma gener, men också många repetitiva DNA-sekvenser. Y-kromosomens röriga konstruktion ligger bakom en annan upptäckt, nämligen att den kan variera i storlek mellan individer med hanligt kön. Det beror främst på att gener finns i olika antal kopior hos olika individer. Tidigare fanns en uppfattning om att Y-kromosomen inte var så viktig annat än att för bestämma kön, men nuförtiden vet man bättre. Forskare har till exempel sett att en del män som saknar en Y-kromosom i vissa celler har en förhöjd risk att drabbas av sjukdomar som cancer. Det är ett viktigt framsteg att hela DNA-sekvensen nu finns tillgänglig så att alla funktioner hos Y-kromosomen kan studeras.^{90, 91, 92}

5.2.4 Bondbönans gigantiska genom sekvenserat

Bondböna, åkerböna, favaböna eller *Vicia faba* på latin, är en av våra äldsta grödor och en viktig del av mathållningen i många delar av världen (bild 15). Bönan har många goda egenskaper. Den är mycket proteinrik och näringsstöt och kan växa i många olika klimat, med mycket olika tillgång på vatten och i olika temperaturer. Det betyder att bönan kan ge viktigt protein i delar av världen där andra grödor har svårt att växa. Till skillnad från sojabönan är bondbönan också betydligt mer lämpad att odlas på våra breddgrader. Dessutom gödslar bönan jorden och ger en bättre jordkvalitet där den odlats eftersom bönor lever i symbios med kvävefixerande bakterier. Det finns dock stor potential att ytterligare förädla bönan för att ge den en än bättre proteinnäringsprofil, mindre mängd antinutritionella ämnen och högre avkastning. Antinutritionella ämnen är kemiska substanser som påverkar smak och gör bönan svårsmält.

Under 2023 publicerades bondbönan gigantiska genomsekvens som är 13 gigabaser stort, vilket är fyra gånger så stort som människans, och betydligt större än de flesta grödors. Hela 79 procent av genomsekvensen består av repeterande sekvenser. Det är en utmaning att sätta ihop de korta sekvenser som genereras vid sekvensering, särskilt om de kommer från ett stort genom med mycket repetitiva sekvenser. Utvecklingen av datoralgoritmer men också ett lägre pris för att generera så kallade *long reads*, alltså längre sammanhängande sekvenser, har nu gjort det möjligt att sätta ihop den första referenssekvensen för bondbönan. Forskarna jämförde sedan referenssekvensen med sekvenserna från 197 genetiska varianter som valts ut för att representera en stor diversitet i många egenskaper.^{93, 94}



Bild 15. Bondböna, åkerböna, favaböna eller *Vicia fava* på latin, är en av våra äldsta grödor och en viktig del av mathållningen i många delar av världen. Bondbönan genom blev kartlagt under 2023. Foto: Depositphotos.

Utifrån den nya sekvensdatan och kunskap om olika genetiska varianters egenskaper kunde forskarna sedan ta reda på den genetiska bakgrunden till bönstorlek, bland annat. Den genetiska orsaken kan nu också lättare undersökas för många andra egenskaper. Den kunskapen ger i sin tur verktyg för vidare förädling med konventionella förädlingstekniker, men kan också användas för att med hjälp av genomredigering åstadkomma önskade förändringar, till exempel för att ge bondbönan motståndskraft mot sjukdomar och än bättre klimattålighet. Svensk forskning på åkerböna bedrivs inom ramen för SLU Grogrund.⁹⁵

5.3 Digital sekvensinformation är än så länge ”open access”

NGS har bidragit stort till många forskningsområden. En starkt bidragande orsak till det är att många DNA-sekvenser som genereras med olika forskningsprojekt delas som en öppen tillgång (eng. *open access*) i stora databaser. I databaserna samlas inte bara digitala DNA-sekvenser utan också information om var och på vilken kromosom olika gener finns, vilka sekvenser av gener som är exoner (kodande) och introner (icke-kodande), var det finns närliggande reglerelement och kända genetiska varianter. I andra databaser finns information om hur vanliga genetiska varianter är i olika populationer, i vilka vävnader olika gener är aktiva och så vidare. Fram träder detaljerade kartor över tusentals olika arters genom, inklusive människans.

Det pågår en diskussion om huruvida digital sekvensinformation (DSI) verkligen ska vara ”gratis” och fritt tillgänglig eller omfattas av nyttodelning. FN:s konvention om biologisk mångfald (CBD) har upprättat det så kallade Nagoyaprotokollet som reglerar tillträde till genetiska resurser och som syftar till att ge en rättvis fördelning av de vinster som kan uppstå vid användandet av dem. När protokollet antogs 2010 åsyftades främst biologiskt material i form av olika organismer men med sekvensteknikens utveckling har diskussionen även kommit att handla om DSI. Under COP15 i Montreal i december 2022 beslutades att en nyttodelningsmekanism för DSI ska utarbetas, men hur den ska se ut har världens länder svårt att enas om. Diskussioner har under 2023 förts i arbetsgrupper, för att komma närmare en lösning inför COP16 som planeras för 2024.⁹⁶

5.4 Genetiska tester

Möjligheten att använda genetisk information har ökat markant i takt med att priset för NGS gått ner och det avspeglas på antalet användningsområden och aktörer som använder sekvensering. Vid många användningsområden är inte helgenomsekvensering nödvändig utan det räcker med att bestämma kortare sekvenser, eller markörer som baseras på genetisk variation (till exempel enbaspolymorfier, SNPs). Den typen av genetiska tester används inom allt ifrån kriminaltekniska undersökningar, att diagnosticera sjukdomar, göra faderskapstester och livsmedelskontroller. Genetiska tester används även inom naturvård för genetisk populationsövervakning, bland annat för spårning av björnar och vargar i Sverige.

5.4.1 Kliniska genetiska tester

Vid många sjukhus bidrar genetiska tester till att läkare snabbare kan ställa en molekylär diagnos av en genetisk sjukdom. En snabb genetisk diagnosticering kan bidra till att en patient får tillgång till effektiv behandling snabbare. Det är också vanligt att ärftlighetsutredningar följer en diagnosticering för att undersöka om genetiskt besläktade familjemedlemmar till en patient också riskerar att drabbas av samma sjukdom. Fler gener och mutationer kan analyseras parallellt med NGS och inom forskningen används NGS för att hitta tidigare okända mutationer som orsakar sjukdom.

Även infektionssjukdomar kan diagnosticeras med genetiska tester och sekvensinformation. Det är då virusets eller bakteriens genetiska material (DNA eller ibland RNA för virus) som analyseras och ett DNA-prov tas oftast från det ställe som symtomen kommer från. Till exempel tas ett prov för DNA-analys av herpes från själva herpes-blåsan. På det här sättet diagnosticeras bland annat klamydia, gonorré, vinterkräksjukan, herpes, lunginflammation och tuberkulos. Testerna gör att läkare snabbare kan välja rätt antibiotika eller antiviral behandling.

Två speciella användningsområden av genetiska tester är fosterdiagnostik och pre-implantorisk genetisk diagnostik (PGD) som utförs för att upptäcka allvarliga sjukdomar och skador redan på fosterstadiet. PGD är i Sverige endast

tillåtet för att säkerställa att ett foster inte föds med en allvarlig genetisk sjukdom som föräldrarna har anlag för, och utförs i samband med *in vitro*-fertilisering (IVF). Med PGD är det tekniskt möjligt att välja ut ett embryo efter egenskaper som till exempel kön och ögonfärg. Det är inte tillåtet i Sverige men vissa kliniker utomlands erbjuder PGD i detta syfte.

5.4.2 Hemmatest som marknadsförs av företag

Utöver vården finns företag som marknadsför genetiska ”hemmatest” på sin webbsida till konsumenter som kan beställa ett provtagnings-kit direkt hem till brevlådan. Efter att konsumenten har skickat in sitt DNA-prov, sekvenserar och analyserar av företaget provet och resultaten skickas tillbaka. De mest populära testerna är inriktade på att ge information om vilka genetiska sjukdomar en person riskerar att drabbas av, men även DNA-analys för släktforskning är populärt. Hemmatester som ska tala om vilka genetiska sjukdomar konsumenten löper risk att drabbas av har kritiserats för att ge ofullständig information och inte erbjuda konsumenten rådgivning eller stöd i att tolka resultaten.

De flesta sjukdomar, inklusive de stora folksjukdomarna cancer, diabetes, och hjärt-och kärlsjukdomar, uppkommer till följd av en kombination av flera genetiska riskfaktorer ihop med miljö- och livsstilsfaktorer. Att ha en ”riskfaktor” behöver alltså inte betyda att man blir sjuk vilket inte är tydligt i svaren på hemmatesterna. Eftersom de utländska företagen inte lyder under samma lagstiftning gällande till exempel dataskydd eller genetisk integritet som konsumenten/den enskilda, är det också svårt att kontrollera hur den enskilda personens information hanteras.

5.4.2.1 Företag erbjuder möjlighet att välja embryo efter sekvensering

Ett företag i USA har kritiserats av forskare efter att ha lanserat en ny service riktad till fertilitetskliniker där de erbjuder sig att sekvensera DNA från embryon innan de väljs ut för IVF. De marknadsför tjänsten på sin webbsida med: ”*Find the embryo at lowest risk for a disease that runs in your family*” för en kostnad av ungefär 25 000 SEK. Vid en IVF-behandling förs ett befruktat ägg, ett embryo, in i en kvinnas livmoder när embryot är mellan två och sex dagar gammalt. Vid sex dagar består embryot av cirka 150–200 celler och det är då möjligt att använda några celler för DNA-sekvensering.

Samma företag, och andra, har tidigare erbjudit genetiska tester för enstaka allvarliga sjukdomar som orsakas av mutationer i en enda gen men inte helgenomssekvensering. Företaget utlovar att de kan förutse det framtida barnets risk att utveckla bland annat fetma, diabetes, hjärtarytmi, schizofreni och andra psykiatriska tillstånd. Det är tillstånd som kopplas till många olika riskfaktorer, genetiska och ibland även livsstilsfaktorer. Enligt forskare som framför kritik mot företaget så kan ett sådant mått av risk vara användbart på populationsnivå i forskningsstudier, men det säger väldigt lite på individnivå.

En stor del av det data som företaget baserar sin riskberäkning på har genererats av *The Psychiatric Genomics Consortium* (PGC) som består av fler än 800 forskare. En talesperson från konsortiet meddelade att företaget bryter mot de

restriktioner som följer med användningen av deras data. PGC:s grundare säger också att ett av konsortiets mål är att ”förbättra livet för människor med mental ohälsa, inte hindra dem från att födas”. PGC har valt att deponera den sekvenseringsdata de genererar i öppna databaser men de specificerar att data inte får användas för att utveckla kommersiella test. Andra grupper som forskar på kontroversiella ämnen som genetiken bakom sexuell läggning eller intelligens har valt att inte tillgängliggöra sin data just för att det inte ska kunna användas på etiskt tveksamma sätt. PGC har inga medel att juridiskt utmana företaget som de anser missbrukar deras data.⁹⁷

5.5 Forskare varnar för att genteknik kan användas i hybridkrigsföring

En grupp forskare från Lunds universitet och Försvärshögskolan publicerade under 2023 en artikel där de gav en överblick av potentiella säkerhetsrisker kopplade till bland annat DNA-sekvensering. Med säkerhetsrisk åsyftas i artikeln hybridkrigsföring, att modern genteknik och tillgång till genetisk sekvensinformation kan användas i konflikter. Forskarna tar bland annat upp hur biologiska eller kemiska vapen skulle kunna riktas mot specifika etniska grupper med information om gruppens genetiska sårbarhet. Även genetisk information på individnivå skulle kunna användas för biometrisk utpressning, att smutskasta någon, kanske insinuera att en maktthavare har anlag för en viss sjukdom och på så sätt undergräva förtroendet för den personens förmåga att fatta beslut.

Forskarna berör också i sin artikel att möjligheten att tillverka syntetiska DNA-molekyler som i kombination med genetisk information om en person skulle kunna användas till att plantera DNA på brottsplatser.

I takt med att priset på sekvensering har sjunkit så används det av fler företag som erbjuder DNA-sekvensering för att ge information om ursprung för den som är intresserad av släktforskning, eller vilka anlag för genetiska sjukdomar som personen bär på. Alla länder har inte samma nivå av dataskydd som i Sverige vilket gör det svårt att kontrollera och skydda genetisk information. Forskarna som skrivit artikeln poängterar vikten av en dialog om hur genomik och genteknik kan exploateras i internationella konflikter för att undvika överraskningar.⁹⁸

6 Snabb teknikutveckling på området genomredigering

6.1 Introduktion

Gensaxen CRISPR/Cas9 har banat väg för helt nya möjligheter inom molekylärbiologin, medicinen och växtförädlingen. Det finns ändå utrymme för än mer effektiva verktyg med mindre risk för oavsiktliga redigeringar, så kallade *off targets*, och större möjlighet för multipla redigeringar av flera olika gener samtidigt. Det finns behov av att arbeta fram tekniker för att kunna introducera stora DNA-sekvenser, som hela gener, på specifika ställen i genomet. Det finns också behov av att utarbeta metoder för redigering som inte kräver mellansteg med integrering av transgent DNA i genomet hos den organism som ska redigeras, eller, om det måste integreras, att det kan tas bort igen. Det finns i många sammanhang också en önskan att undvika de snåriga patenten som omgärdar CRISPR/Cas9, och därför använda andra system för redigeringen.

Det finns flera vägar att gå för att möta behoven. Dels att söka efter nya och effektiva RNA-guidade endonukleas än Cas9 i bakterier, arkeer och kanske rent av i eukaryoter – organismer med cellkärna som växter, svampar och djur (bild 16). Dels att vidareutveckla Cas9 för att utföra andra uppgifter än att klippa av båda DNA-strängarna. Mindre invasivt kan vara att låta Cas9 bara klippa en sträng, eller rent av inte klippa alls men i stället föra med sig andra enzym som utför kemiska förändringar av DNA-strängen och ändrar en bas, eller genuttryck. Nedan beskrivs några exempel på nya innovativa utvecklingar av tekniker och verktyg för genomredigering i olika organismer.

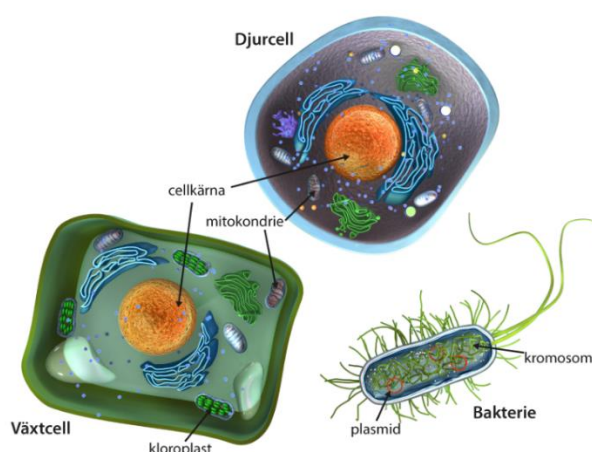


Bild 16. CRISPR/Cas9 har sitt ursprung i bakteriers försvar mot virus. Bakterier är prokaryoter, och saknar cellkärna. Nu har forskare hittat liknande system i eukaryota celler, den celltyp som bygger upp flercelliga organismer som växter, djur, svampar, och som innehåller cellkärna och organeller som till exempel kloroplaster och mitokondrier.

6.2 Cas-Clover – effektivt både i humana celler och i växter

Cas-Clover fungerar på liknande sätt som CRISPR/Cas9, men använder ett endonukleas som kallas Clo51. Det bygger på ett inaktiverat Cas9 som slagits samman med Clo51. Två Cas-Clo51-guide-RNA-komplex behöver båda binda DNA för att klyva det. Det gör att Cas-Clover effektivt och med mycket hög grad av precision samtidigt som det medför en mycket liten risk för *off target*-effekter. Tekniken utvecklades 2020 och har sedan dess använts för att redigera mänskliga T-celler (en sorts immunceller), där man fann att det fungerar med hög specificitet för att göra multipla genomredigeringar.

Cas-Clover har också använts i genomredigering av banan inom ett bananförelämlingsprojekt som pågår i Kenya. Cas-Clover kan kombineras med ett system som kallas piggyBac transposas, som städar undan efter redigeringen. Banan är vegetativt förökad, och om gener för Cas-Clover och guide-RNA har integrerats i genomet inför redigering så innebär det svårigheter att bli av med dem, i och med att bananen inte kan korsas med en icke-modifierad banan. PiggyBac kan då användas för att flytta ut de integrerade generna från genomsekvensen igen, utan att lämna något spår. Cas-Clover täcks inte av de patent som omger CRISPR/Cas9 och kan därför vara attraktivt att använda också för att slippa extrakostnader.^{99, 100, 101}

6.3 Nytt verktyg för att integrera stora DNA-segment i genomet

Inom syntetisk biologi, medicinska applikationer och förädlning av växter finns behov av att kunna introducera stora DNA-segment på precisa ställen i genomet. Växtforskare använder vanligen jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens* eller en teknik där man skjuter in större DNA-segment i växtcellerna. Det är ofta effektiva sätt men DNA-segmenten introduceras på ett slumpartat sätt i genomet, och kan då till exempel riskera att hamna i en befintlig gen som då påverkas.

Forskare har nu utvecklat en ny teknik för genomredigering för att integrera stora DNA-segment på specifika ställen i genomet hos växter. Tekniken kallas på engelska för *prime editing-mediated recombination of opportune targets* (*PrimeRoot*). Den bygger på ett inaktiverat Cas9-enzym och så kallad *prime editing*-teknik vilken kan redigera DNA utan att klyva DNA-strängen, men systemet är utbyggt med flera komponenter, inklusive enzymet rekombinas. Två sådana enzymkomplex arbetar sedan tillsammans för att rekombinera in det DNA-segment som introduceras tillsammans med dem på ett specifikt ställe i genomet. Det betyder att DNA-segmentet integreras i genomet när sekvenser i dess ändrar binder komplementärt med DNA:t vid integrationsstället. Med hjälp av rekombinaset flyttas då DNA-segmentet in på den platsen.

Med *PrimeRoot*-verktyget lyckades forskarna föra in DNA-segment som var över 10 000 baspar långa i genomen hos majs och ris med på ett precist och förutsägbart sätt. Forskarna identifierade också 30 olika regioner i genomet hos ris där en ett långre DNA-segment kunde föras in på ett säkert sätt, och inte

riskerar att påverka någon befintlig gen eller annan viktig DNA-sekvens. Ett av de DNA-segment som forskarna introducerade innehöll en gen som gav riset resistens mot *rice blast*, vilket är en av de allvarligaste sjukdomarna som drabbar ris.^{102, 103}

6.4 Ympa in CRISPR/Cas9 för transgenfri redigering

Även om CRISPR/Cas9 generellt fungerar mycket bra i olika växtarter kan det vara svårt att få in komponenterna i växten, och ofta krävs att växten odlas i vävnadskultur, som delar eller rent av som protoplaster. En protoplast är en växtcell där cellväggen avlägsnats vilket ger en växtcell som enbart omges av ett plasmamembran. Det är också svårt att från en protoplast generera en växt igen och på grund av detta söker forskare andra möjligheter.

Under tusentals år har människor ympat växter – det vill säga utnyttjat det faktum att man kan ta en gren, en ymp, från en växt och få den att växa fast i en annan växt, en rotstock. Ympen och rotstocken växer sedan vidare som en enhet där rotstocken förser ympen med vatten och ympen rotstocken med socker från fotosyntesen, via en kontinuerlig ledningsvävnad. Ledningsvävnaden transporterar inte bara vatten och socker, utan också signalmolekyler. Det här har nu forskare utnyttjat, och introducerat gener för Cas9 och för ett guide-RNA i rotstocken.

De har sedan sett att RNA från dessa (mRNA för Cas9 och guide-RNA:t) kan röra sig från rotstocken till en icke genetiskt modifierad ymp, om de kombineras med ett RNA som man vet kan röra sig långa distanser i växten. I ympen byggs sedan guide-RNA-Cas9-komplexet ihop och utför genomredigeringen. Om frö sedan tas från den redigerade ympen kan den genetiska förändringen föras vidare till nästa generation. Det här kan till och med fungera mellan olika arter. Forskarna ympade raps på en rotstock från modellväxten backtrav, och fann att CRISPR/Cas9-verktyget kunde föras över från en rotstock från en art som är enkel att arbeta med till en som innebär större utmaningar.^{104, 105}

6.5 Eukaryoter har CRISPR/Cas-liknande system

CRISPR/Cas9 är ett RNA-programmerat endonukleas-system. Liknande system har hittills endast beskrivits från prokaryoter, alltså bakterier och arkeer. Till skillnad från eukaryota celler som bygger upp organismer som växter, svampar och djur, har prokaryota celler ingen cellkärna och inga komplexa cellstrukturer. (bild 16)

En forskningsstudie som publicerades under 2023 har påvisat det första eukaryota RNA-programmerade endonukleas-systemet. Det består av ett endonukleas som kallas Fanzor. Fanzor var sedan tidigare beskrivet som ett protein som liknar proteiner från en ursprunglig grupp av prokaryota Cas-enzym som kallas OMEGA. OMEGA och Fanzor är kopplade till transposoner, som har flera funktioner bland annat som mobila genetiska element i genomet. Forskarna fann två olika typer av Fanzor-liknande protein framför allt i svampar men också

växter, kräftdjur, mollusker och i större virus som infekterar eukaryoter som lever i symbios med bakterier. Omega/Fanzor-protein är bland de vanligaste proteinerna i världen, och förmodligen har de två olika Fanzor-systemen förts över från prokaryoter till eukaryoter genom horisontell genöverföring någon gång under evolutionen.

Forskargruppen undersökte proteinstrukturen av Fanzor-enzym från svampar, alger, amöbor och en mussla. De fann att Fanzor inte bara är likt utan också fungerar på liknande sätt som ett Cas-enzym från prokaryoter, det vill säga det använder ett RNA för att finna sin målsekvens i DNA.

Forskarna visade att Fanzor-enzym, likt CRISPR/Cas9, kan programmeras med hjälp av guide-RNA för att riktas mot en specifik DNA-sekvens. Det kan då kan ge riktade deletioner eller insertioner i humana celler, det vill säga att nukleotider (A, T, C, G) tillkommer eller försvinner. Fanzor visade sig dock inte vara så effektivt på att klippa i DNA, så forskarna optimerade enzymet med flera olika mutationer som gav en tio gånger ökad effektivitet. Eftersom Fanzor är mindre än Cas9 kan det vara enklare att transportera in i humana celler, för att utföra genomredigering. Men för att eventuellt kunna utvecklas till ett verkligt användbart genomredigeringsverktyg måste dess effektivitet förbättras ytterligare.

Upptäckten av Fanzor visar att förekomsten av RNA-programmerade endonukleaser verkar vara mycket utbredd i alla livets domäner. Ännu vet inte forskarna vilken funktion Fanzor har i olika eukaryoter, men kanske är det ett verktyg som transposoner använder när de hoppar i genomet. Det är uppenbart att det finns mycket kvar att upptäcka när det kommer till RNA-programmerade endonukleaser i både eukaryoter och prokaryoter.¹⁰⁶

6.6 NICER- ett nytt verktyg för att korrigera mutationer

En japansk forskargrupp presenterade under 2023 en ny teknik för genomredigering som de kallar för NICER. Tekniken verkar särskilt användbar för att korrigera heterozygota mutationer som bara finns på en av de två kromosomer som ärvs från föräldrarna. Tekniken bygger på CRISPR/Cas9, men Cas9-enzymet är förändrat så att det gör flera klipp men bara på den ena DNA-strängen. När cellen sedan lagar skadan så används den intakta kromosomen som mall. Resultatet blir då att den kromosom som tidigare hade en mutation korrigeras. Forskarna upptäckte att flera klipp i närheten av varandra var mer effektivt för att korrigera mutationen, jämfört med om bara ett klipp gjordes. Tekniken har bara testats i cellkultur ännu och behöver studeras i fler celltyper och i djurmodeller, men den skulle kunna bli ett användbart verktyg för att korrigera heterozygota mutationer som orsakar sjukdom.¹⁰⁷

7 Syntetisk biologi

7.1 Introduktion

Inom industrin används genetiskt modifierade mikroorganismer som till exempel bakterier för att tillverka proteiner i stor mängd att användas till bland annat livsmedel och biologiska läkemedel. Med de genetiska modifieringarna tillförs en eller flera gener bakteriens genom så att någon egenskap ändras, till exempel att ett helt nytt protein tillverkas. Mikroorganismer är också av stort intresse inom forskningsområdet syntetisk biologi där ingenjörskonst och biologi sammanförs i syfte att med syntetiska DNA-sekvenser konstruera nya biologiska system eller designa om befintliga. Bakterien *Escherichia coli* och den encelliga jästsvampen *Saccharomyces cerevisiae* används ofta eftersom de är välstuderade och är enklare uppbyggda än flercelliga organismer. Det har visat sig svårt att skapa syntetiska biologiska system som kan reglera flercelliga organismer, som djur eller växter, på grund av deras komplexitet.

Än så länge förekommer syntetisk biologi främst inom forskning men några industriella tillämpningar finns. Till exempel har man med syntetisk biologi utvecklat mikroorganismer som producerar komponenter till malariamedicinen artemisinin och andra som gör biobränsle. Syntetisk biologi kopplat till artificiell intelligens (AI) väntas öppna upp för många nya innovativa användningar.

I det här kapitlet ges först ett par exempel på hur syntetisk biologi kan användas, dels i jäst i ett försök att skapa en organism med ett syntetiskt genom, dels i en växt där de första stegen tas för att skapa syntetiska genetiska kopplingar för att reglera utvecklingen av en flercellig organism. Nedan beskrivs också en studie där nya proteiner tas fram via AI-assisterad design, och andra studier där genteknik används i bakterier och jäst för att göra bakterierna immuna mot virus, och få jästen att använda solljus som energikälla i stället för socker.

7.2 Bagerijäst fungerar med 50 procent syntetiskt genom

Bagerijäst (*S. cerevisiae*) är en encellig svamp med stor historisk och ekonomisk betydelse för oss människor (bild 17). Förutom att den i århundranden använts för brödbak och ölbrygning så är den även en viktig modell för forskare eftersom den består av en enda cell. Cellen är eukaryot precis som våra egna celler. Andra encelliga organismer, som bakterier, består av en cell som har en annan konstitution och saknar cellkärna. I en studie från 2023 visar forskare hur de tagit fram en bagerijäst med till hälften syntetiskt genom. En anledning till att man vill göra detta är att man i ett syntetiskt genom enklare kan göra större genetiska förändringar som kan ge jästen nya gynnsamma egenskaper att dra nytta av inom livsmedelsindustrin.

Bagerijästen har sexton kromosomer. I studien visade forskarna hur de lyckats konstruerat helt syntetiska versioner av samtliga kromosomer, plus en extra sjuttonde kromosom där de samlat en grupp problematiska gener.

De rensade även ut andra delar av DNA:t som kan orsaka problem, till exempel transposoner som kan mobiliseras och ge DNA-sekvensen instabilitet och orsaka mutationer. Sju och en halv syntetiska kromosomer har kunnat föras in i en och samma jästcell utan att den verkar fungera sämre. Jästcellen fortsatte föröka sig genom avknoppning och ge upphov till fler funktionella jästceller. Alla syntetiska kromosomer testades också var för sig och visade sig fungera i jästceller. Även om målet är att få en fullt fungerande jästcell med ett helt syntetiskt genom är studien en milstolpe inom syntetisk biologi och visar hur forskningen rör sig från att beskriva livets kod till att konstruera den.¹⁰⁸

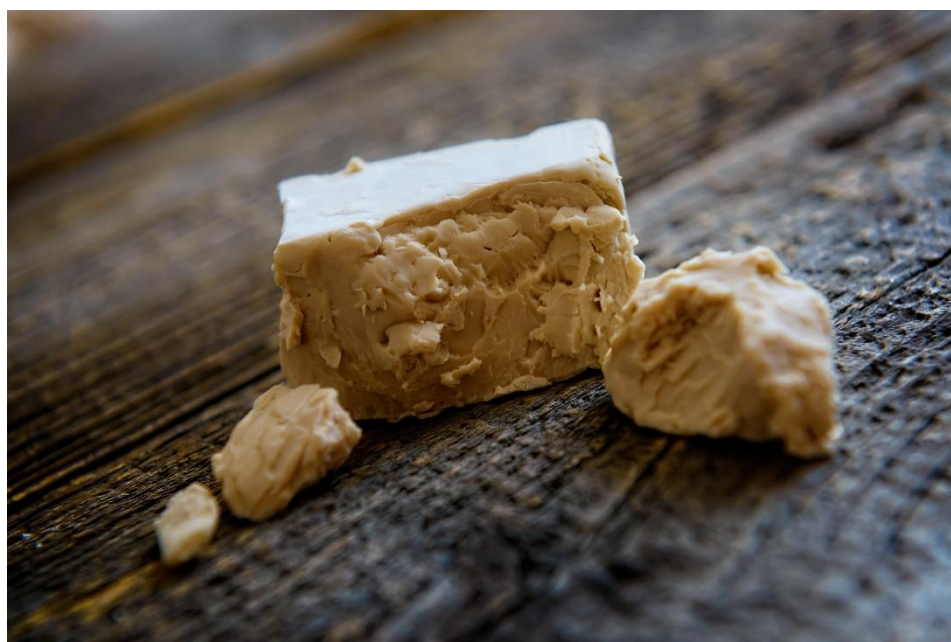


Bild 17. Bagerijäst (*Saccharomyces cerevisiae*) är en encellig svamp med stor historisk och ekonomisk betydelse för oss människor. Foto: Depositphotos.

7.3 Syntetisk genreglering som styr växtrötters förgrening

I en studie från 2023 har forskare visat att det går att skapa nya syntetiska genetiska kopplingar och på så sätt styra utvecklingen av ett rotsystem hos en växt. Det skulle i framtiden kunna användas för att klimatanpassa en växt, då rotsystemet påverkar växtens förmåga att ta upp vatten och näring. En växt med längre rötter kan till exempel vara mer torktålig. Men framför allt påvisar studien att det är möjligt att styra utvecklingen av en flercellig organism med hjälp av syntetiska genetiska kopplingar.

Genetiska kopplingar skapas av olika komponenter som kan kombineras på olika sätt. Komponenterna består dels av proteiner som styr uttryck av gener, och som antingen kan vara aktivatorer eller repressorer. Därtill kommer geners styrregioner som kan bindas av den här typen av uttrycksreglerande proteiner. De här olika komponenterna kombineras inom syntetisk biologi ihop på olika sätt, och det blir då möjligt att styra uttrycket av en gen. En gen läses till exempel bara av om dess aktivator men inte dess repressor finns i cellen.

I den aktuella studien drog forskarna nytta av att det går att tillfälligt föra in nya genetiska komponenter i celler i bladet på en tobaksplanta. Då kan man först testa om olika genetiska kopplingar fungerar i växten, för att sedan permanent föra in de som ger bäst resultat i en modellväxt, till exempel backtrav (*Arabidopsis thaliana*), för att där analysera effekten av de genetiska kopplingarna under växtens tillväxt. Forskarna prövade över 1000 olika kombinationer av genetiska kopplingar i tobaksbladen genom att analysera om de kunde styra aktiviteten av en markör-gen som var lätt att upptäcka. Genen som användes kodar för grönt fluorescerande protein, som enkelt kan avläsas genom att det lyser grönt under fluorescerande ljus. Det resulterade i en samling av 188 olika komponenter som fungerade bra, och som kunde styra markör-genens aktivitet på ett förutsägbart sätt.

Några kombinationer av de genetiska komponenterna introducerades sedan i backtrav, och användes för att styra en gen vars protein kan kontrollera utvecklingen av rötter. Det blev då uppenbart att det som fungerade i tobaksbladet inte nödvändigtvis fungerade på samma vis i ett mer komplext sammanhang där många olika celltyper måste samarbeta för att ge upphov till en förändring i morfologi, som när en rot utvecklas. Det blev många olika försök men till slut lyckades de styra rotsystemets utveckling i backtraven.

Även om det länge varit känt att genuttryck styrs av reglerande protein som kombineras i geners styrregioner, och syntetiska genregleringar har fungerat i enskilda celler, har det hittills visat sig mycket svårt att lyckas styra uttrycket av gener på ett meningsfullt sätt i en flercellig organism som en växt eller ett djur. Studien är därför en milstolpe inom syntetisk biologi eftersom forskarna nu lyckats styra utvecklingen av en växts rötter med hjälp av syntetiska komponenter.^{109, 110}

7.4 Jäst som får energi av solljus

Jästsvampar använder kolhydrater (socker) för att få energi genom en fermenteringsprocess som avger vatten och koldioxid. Finns det inte tillgång till syre så bildas en tredje biprodukt, etanol, något som vi drar nytta av vid öl- och vinbrygging. Under 2023 presenterade forskare resultat som visar att de lyckats vända jästsvampens sockerberoende med genetisk modifiering och gjort så att de, likt växter, kan få energi av solljus. När växter fotosyntetiserar krävs ett komplicerat nätverk av proteiner där klorofyll fångar in ljuset och via ett antal olika andra proteiner överför dess energi-innehåll till kemisk energi. Forskare har i många år försökt att återskapa fotosyntesen för att undersöka hur energin från solen kan användas mer effektivt i till exempel solpaneler.

Det finns ett annat protein, rodopsin, som används av vissa bakterier och alger för att omvandla ljusenergi till kemisk energi. Forskarna förde in genen som kodar för rodopsin i jästsvampen, och kunde se att genen uttrycktes i vakuolen. I vakuolen bryter enzymer ner proteiner och andra cellstrukturer som jästsvampen inte längre behöver. För att nedbrytningen ska fungera behöver miljön i vakuolen vara sur och ha ett lågt pH-värde. Den sura miljön upprätthålls när

vätejoner pumpas in i vakuolen med hjälp av energimolekylen adenosintrifosfat (ATP). Rodopsin kan också fungera som pump men drivs av ljusenergi. Forskarna såg när de odlade modifierade och icke-modifierade jästsvampar under ljus att de med rodopsin kunde använda ljusenergin. De modifierade levde visserligen kortare men delade sig snabbare vilket gav dem en selektiv fördel över de jästsvampar som växte parallellt och som inte hade rodopsin.¹¹¹

7.5 Bakterier som är immuna mot virus

Precis som andra levande organismer kan bakterier infekteras av virus. Eftersom bakterier ofta används för storskalig tillverkning av proteiner kan en virusinfektion som sprids inom en bioteknisk industri orsaka stora störningar.

Virus har som levnadsstrategi att föra in sitt genetiska material (DNA eller RNA) i den cell de infekterar. På så sätt kapar viruset cellens proteintillverkning och virus-proteiner tillverkas som sätts samman till nya virus som sedan sprids. I en studie som publicerades i *Nature* under 2023 visade en forskargrupp från USA hur de lyckats ta fram en bakterie som är immun mot virusinfektioner. I ett försök att stoppa virusspridningen bland bakterier modifierade forskarna en *E.coli*-bakterie på så vis att den inte kan tillverka alla proteiner som ett virus behöver för att spridas. När de genetiskt modifierade bakterierna utsattes för alla virus som man känner till infekterar *E.coli*, visade den motståndskraft mot samtliga. Bakterien försågs dessutom med en specifik mekanism som minskar risken för horisontell genöverföring till andra organismer om den skulle komma ut i miljön.^{112, 113}

7.6 AI-assisterad proteindesign ger helt nya proteiner

I varje cell pågår full aktivitet av tusentals proteiner för att livet ska fortgå och organismen fungera. Vilka proteiner som behöver tillverkas, och när, finns det instruktioner för i cellens DNA. Under evolutionens gång har en stor variation av proteiner uppstått med en mängd olika egenskaper och funktioner.

Det är möjligt att tillverka syntetiska proteiner ”utanför kroppen” och det används i stor skala inom till exempel inom läkemedels- och livsmedelsindustrin. Forskare har även ändrat befintliga proteiner så att de får lite annorlunda egenskaper som passar ändamålet bättre än förlagan. Det har i cirka två decennier även funnits dataprogram som kan förutse och manipulera proteinstrukturer. Nu har artificiell intelligens, AI, givit protein-tillverkarna en rejäl skjuts och gör det möjligt att även konstruera helt nya proteiner som inte tidigare finns i naturen.

Precis som den omtalade chattroboten ChatGPT tränas genom maskininlärning av befintlig information (texter, bilder, rollspel och så vidare), för att svara på förfrågningar, så har AI-program för protein-design tränats på verkliga biologiska data. AI-programmen föreslår kombinationer av aminosyror som bygger upp ett protein med de egenskaper som förfrågas, baserat på mönster och principer som finns i naturen. En begränsning med de nya AI-baserade

metoderna är att tillgången till biologiska data som maskininlärningen behöver använda idag inte är så stor. Mest data finns från de organismer som forskare studerat mest, vilket är människan och olika modell-organismer som bananfluga och mus. Det pågår därför ett arbete parallellt med metodutvecklingen att utöka mängden information som AI-programmen kan tränas på. ¹¹⁴

8 RNA-teknik

8.1 Introduktion

RNA är en molekyl besläktad med DNA och upptäckterna om RNA har följt DNA tätt i spåren. År 1953 beskrevs för första gången DNA, och 1956 RNA. Det enzym som tillverkar DNA, DNA-polymeras, upptäcktes 1956 och RNA-polymeras 1959. DNA är uppbyggd som en dubbelsträngad molekyl, medan RNA är enkelsträngad. De byggstenar (nukleotider) som bygger upp strängarna skiljer sig också något. DNA byggs upp av en sockermolekyl, en fosfatgrupp och någon av kvävebaserna adenin (A), tymin (T), cytosin (C) och guanin (G). RNA har liknande struktur men har kvävebasen uracil (U) istället för tymin (T) (bild 18).

Det finns flera typer av RNA, men mRNA är den som visats mest intresse. mRNA bär liksom DNA genetisk information. DNA ansvarar för långvarig lagring i cellkärnan, medan mRNA är den molekyl som för ut den genetiska informationen till cellens proteinfabriker, ribosomerna. Bokstaven *m* i mRNA kommer från engelskans *messenger* som på svenska översätts till budbärar-RNA. När en gen är aktiv läses den av (transkriberas) och ger upphov till en kopia i form av ett mRNA. mRNA:t tar sig ut från cellkärnan till ribosomerna där det översätts (translateras) till en kedja av aminosyror som veckas ihop till ett protein.

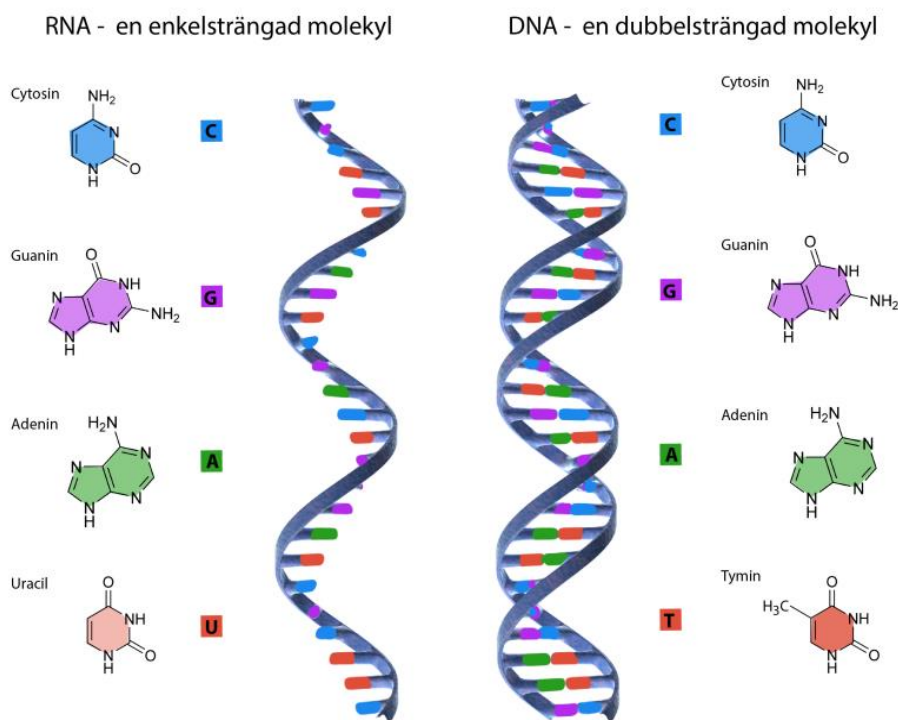


Bild 18. DNA är uppbyggd som en dubbelsträngad molekyl, medan RNA är enkelsträngad. De kvävebaser som bygger upp strängarna skiljer sig åt.

8.2 Nobelpris för upptäckter om mRNA-teknik

2023 års Nobelpris i fysiologi eller medicin tilldelades biokemisten Katiko och immunologen Drew Weissmann för deras arbete med mRNA och dess interaktion med immunförsvaret. Deras samarbete låg till grund för den snabba utvecklingen av mRNA-vaccin mot viruset sars-cov-2 som orsakar covid-19.

Under 1980-talet utvecklades effektiva metoder för syntetisk framställning av mRNA, så kallat *in vitro*-transkriberat mRNA. Samtidigt föddes idén om att man skulle kunna föra in nytt mRNA i celler och på så sätt styra vilka proteiner som tillverkades. Cellerna skulle då själva kunna tillverka terapeutiska proteiner (biologiska läkemedel) eller vaccin utifrån de nya instruktioner som förts in. Men det visade sig inte vara helt enkelt. Flera hinder uppstod på vägen: *in vitro*-transkriberat mRNA var instabilt och sönderdelades snabbt, det var svårt att få in i cellen och dessutom aktiverade det immunförsvaret och gav upphov till inflammation. Det senare gjorde dem synnerligen olämpliga att tillämpas som läkemedel.

Katiko och Weissman upptäckte vad som gjorde att *in vitro*-transkriberat RNA orsakade inflammation och hur man kunde ta sig runt problemet. De visade i en artikel från 2005 att *in vitro*-transkriberat RNA inte har några kemiska modifieringar vilket det mRNA som tillverkas i cellen har. Fler än 170 kemiska modifieringar har karaktäriserats i RNA. Modifieringar påverkar geners uttryck, det vill säga styr så att proteiner bildas i cellen på rätt plats och i rätt ögonblick. Tillsammans testade Katiko och Weissman att modifiera mRNA på olika sätt och studerade sedan hur immunceller reagerade på det. På så sätt kunde de identifiera exakt vilka modifieringar som gjorde att immunförsvaret godtog mRNA:t som kroppseget och därmed inte initierade en reaktion. I en uppföljande artikel visade de dessutom att *in vitro*-transkriberat mRNA som har rätt modifiering ger upphov till en större proteintillverkning än förväntat, vilket är en fördel för det tänkta användningsområdet.^{115, 116}

8.2.1 Billigare och mer flexibla vacciner med mRNA-teknik

Tack vare att Katiko och Weissman tagit fram ett modifierat *in vitro*-transkriberat mRNA som tolererades av immunförsvaret vågade fler utforska dess potential som läkemedel och vaccin. Parallellt med den utvecklingen hade forskningsområdet med lipida nanopartiklar (LNP) fått upp farten. Dessa pyttesmå fettbubblor har visat sig passa väldigt bra till att transportera in nytt RNA i celler. LNP tas upp av cellen och väl inne släpper de ut sin last. När covid-19 pandemin slog till hade varken mRNA-vaccin eller LNP prövats storskaligt men båda teknikerna låg i startgroparna.

Två olika mRNA-vaccin mot SARS-covid 19 togs rekordsnabbt fram av läkemedelsbolag. Båda vaccinen innehöll mRNA som levererades till celler med LNP och gav cellen instruktioner att tillverka ett yt-protein som återfinns på sars-cov-2-viruset. När cellernas ribosomer läste av mRNA:t tillverkade de själva yt-proteinet. När immunförsvarets celler sedan anträffade proteinet så reagerade de, och byggde upp en beredskap i form av antikroppar och T-celler.

Eftersom vaccinet inte var ett riktigt virus som spred sig i kroppen gav vaccinet bara upphov till milda symtom.

Alla vaccin har som princip att träna immunförsvaret att känna igen en riktig infektion. De vaccin som tagits fram tidigare baseras på avdödade virus eller delar av virus som immunförsvaret själv bygger upp en beredskap för. För att framställa den typen av vaccin krävs stora cellodlingar och att de proteiner som ska användas i vaccinet måste renas fram. Muterar viruset får man börja om. Det är en tidskrävande, dyr och inte alltid så flexibel process. En stor fördel med mRNA-vaccinerna är att de har en cell-oberoende framställning, går snabbt att ändra om viruset muterar och är billigare. Med mRNA-vacciner har forskningen tagit ett stort steg framåt när det gäller att snabbt reagera vid en pandemi. Många forskare försöker nu ta fram mRNA-vaccin mot andra infektionssjukdomar till exempel herpes och zika.

8.2.2 Individanpassat mRNA-vaccin kan skydda mot återfall i cancer

Principen bakom mRNA-vaccin har också stor potential som cancerbehandling. Vaccin mot infektionssjukdomar ges förebyggande men vid cancer är de snarare terapeutiska och utvecklas för att ges som komplement till andra behandlingar. Många forskare arbetar med att ta fram olika former av cancervaccin, och en del är baserade på mRNA-teknik. Behandlingarna kallas för individanpassade mRNA-cancervaccin och är en typ av immunterapi eftersom det är patientens eget immunförsvaret som tränas i att bekämpa cancer.

Utmärkande för cancerceller är att de delar sig okontrollerat och muterar snabbt. De nya mutationerna ger upphov till förändrade proteiner som kallas för neo-antigen och de kan uppfattas av immunförsvaret som främmande. Men eftersom de härrör från kroppens egna celler kan cancerceller med sina neo-antigen ändå undgå upptäckt av immunförsvaret trots att de i allra högsta grad utgör ett hot. Trots att patienter har samma diagnos kan canceren skilja sig mellan dem. Det beror på att alla mutationer som uppstår i cancerceller ger en egen ”profil” av neo-antigen. Med individanpassade mRNA-cancervaccin vill man använda kunskapen om varje patients profil av neo-antigen för att vaccinera mot återfall. Det ges då efter att cancercellerna avlägsnats med kirurgi, strålning och/eller cellgifter.

I en mindre studie som publicerades 2023 tog forskare fram individanpassade mRNA-cancervaccin till patienter med bukspottkörtelcancer. Genom att sekvensbestämma DNA från de tumörer som opererats bort kunde forskarna identifiera vilken profil av neo-antigen som utmärkte varje patients cancer. Med den informationen tillverkades ett unikt vaccin med mRNA till varje patient. När vaccinet når cellen översätts mRNA:t till ett neo-antigen som tränar immunförsvaret att känna igen cancercellerna. Vaccinen prövades i sexton patienter och hos hälften av dem aktiverades en stark immunrespons i form av T-celler (en typ av immunceller) med förmåga att känna igen just den patients cancerceller.

Patienterna med en stark immunrespons (åtta personer) var fortfarande cancerfria vid uppföljning efter ett och ett halvt år. Hos de andra åtta hade cancer återkommit efter drygt ett år. Forskarna upptäckte även att hos en av de patienter som svarat bra på vaccinet hade de nya specialiserade T-cellerna (som vaccinet gett upphov till) eliminerat en tumör som spridit sig.¹¹⁷

8.2.3 *In vitro*-transkriberat mRNA ger fler oavsiktliga proteiner

En fråga som följt mRNA-vaccinerna är om de orsakar en genetisk modifiering hos personen som vaccineras. Det enkla svaret är nej. Den genetiska koden som vi ärver består av DNA och inte RNA, och det mRNA som utgör vaccinet håller sig utanför cellkärnan och kan inte omvandlas till DNA och inkorporeras i genomet i cellkärnan. I stället bryts mRNA:t efter hand ner och försvinner från cellen. När mRNA används av cellernas proteinfabriker, ribosomerna, för att tillverka protein, avläses mRNA:t i koder om tre nukleotider. Det kallas för ett kodon och varje kodon översätts med en specifik aminosyra som kopplas ihop till proteiner. Det händer att ribosomerna gör misstag och startar avläsningen på fel ställe, vilket då ger ett felaktigt protein som i regel bryts ner av cellen.

Resultat från en studie som publicerats 2023 visar att ribosomerna oftare gör misstag när de läser av *in vitro*-transkriberat mRNA (som används i mRNA-vacciner) jämfört med ett mRNA som bildats i cellen. Författarna bakom studien poängterade att inget tyder på att de något felaktiga proteinerna skulle vara farliga och föreslog dessutom en lösning. Deras förslag baserades på att det ofta finns flera olika kodon i mRNA som instruerar om samma aminosyra. I de fallen kan problematiska kodon som ribosomerna har lätt att läsa fel, bytas ut mot sådana som ribosomerna i regel läser av korrekt och som resulterar i samma aminosyra.^{118, 119}

8.3 RNA-redigering

Forskare har kunnat redigera DNA sedan 1990-talet, men det dröjde tills 2012 innan det fanns tekniker på plats för RNA-redigering. Både DNA-redigering (genomredigering) och RNA-redigering har som mål att ändra ett proteins struktur eller i vilken mängd det tillverkas i cellen. Vägen dit är dock olika. RNA-redigering påverkar inte den lagrade genetiska informationen (DNA) i cellkärnan. Det innebär att förändringen som görs på RNA-nivå inte blir permanent eftersom RNA bryts ner av cellen. Istället är det mRNA, steget mellan en DNA och protein som påverkas. En sådan förändring innebär alltså inte en genetisk modifiering.

En vanlig metod för RNA-redigering kallas förkortat ADAR och kommer från engelskans *adenosine deaminase acting on RNA*. ADAR är en grupp enzymer som finns i celler och som omvandlar adenin (A) till inosin (I), som är en nukleosid som kan binda komplementärt till adenin (A), cytosin (C) och uracil (U). Även CRISPR/Cas-tekniken kan användas men med Cas-enzym som klipper i RNA istället för DNA, som till exempel Cas13.

Tekniker för RNA-redigering kan bli mycket användbara som medicinsk behandling när en kortvarig eller övergående effekt vill uppnås till exempel vid akut smärta, inflammation eller infektion. Det finns ingen godkänd behandling som baseras på RNA-redigering men under 2023 startade de första kliniska prövningarna. Resultaten väntas under 2024.^{120, 121}

8.4 Tysta ned gener med antisens och RNA-interferens

Sedan 1990-talet finns några andra metoder med siktet inställt på mRNA. De baseras på oligonukleotider som är korta DNA- eller RNA-sekvenser som ofta används för att binda till komplementära sekvenser. Med oligonukleotider kan ett mRNA från en viss gen hindras från att nå ribosomerna där proteintillverkningen sker. Resultatet blir att även om en gen är aktiv så översätts den inte till ett protein. Det tillämpas som strategi vid flera godkända medicinska behandlingar där orsaken till en sjukdom är att för mycket av ett visst protein tillverkas eller att proteinet tillverkas felaktigt. Ett exempel är sjukdomen transtyretinamyloidos (även kallad Skelleftesjukan) som orsakas av att proteinet transtyretin tillverkas fel. Två behandlingar som baseras på oligonukleotider är godkända inom EU och används i Sverige. I den ena behandlingen används så kallade antisens som konstrueras för att binda komplementärt till, och inaktivera det mRNA som transtyretin-genen ger upphov till. I den andra behandlingen används små interfererande RNA (siRNA) som istället bryter ner mRNA. Båda behandlingarna resulterar i att mRNA från genen TTR inte översätts till ett protein och man har på så sätt "tystat" genen. En gemensam benämning för alla små interfererande RNA, som även inkluderar mikroRNA, är RNA interferens (RNAi).



Bild 19. Coloradoskalbaggen kan förstöra en hel potatisplanta. I ett nytt sorts insektsmedel sprayas en RNA-molekyl som tystar en gen som skalbaggen behöver för att överleva. Det kallas RNA-interferens (RNAi) och innebär ingen genetisk modifiering. Foto: Depositphotos.

8.4.1 Växtskyddsmedel baserat på RNAi mot Coloradoskalbaggen

I USA har *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA) godkänt en ny typ av växtskyddsmedel för tre år. Medlet kallas Ledprona och baseras på en mekanism som kallas för RNA-interferens (RNAi).

Den här mekanismen används naturligt i växter och djur som skydd mot sjukdom. EPA bedömer att användning av medlet inte riskerar att leda till några allvarliga negativa miljöeffekter, och att eventuella restprodukter som kan vara kvar på potatisen är säkra att äta.

Coloradoskalbaggen lever av potatisens blad och kan helt förstöra en planta. Skalbaggen är också känd för att snabbt bli resistent mot kemiska insektsmedel (bild 18). Ledprona består av en dubbelsträngad RNA-molekyl som binder komplementärt till och "tystar" det mRNA som bildas när en av Coloradoskalbaggens gener läses av. Skalbaggen behöver proteinet från den genen för att överleva. RNA-molekylen sprayas i fält och dödar skalbaggen genom att den tystar en specifik gen (PSMB5) som skalbaggen behöver för att leva. Mekanismen gör varken skalbaggen eller potatisplantan genetiskt modifierad. Det är här det första RNAi-baserade växtskyddsmedlet i världen som nu godkänns för kommersiell användning.

I Sverige bedrivs forskning för att på liknande sätt utveckla RNAi-baserade växtskyddsmedel. Ett forskningsprojekt fokuserar på RNAi mot den patogen som orsakar potatisbladmögel.^{122, 123}

9 Miljöbalkens påverkan på forskning och utveckling inom genteknikområdet

9.1 Introduktion

Utvecklingen inom genteknik går mycket snabbt, inte minst tekniker för genomredigering. Det utmanar lagstiftningen som reglerar hanteringen kring genetiskt modifierade organismer som är anpassad för transgena organismer där DNA förts in från en annan organism. Genomredigeringsverktyget CRISPR/Cas9, som uppmärksammades genom ett nobelpris 2020, ger möjlighet att med relativ enkelhet gå in i människors, djurs och växters DNA och där precis redigera DNA-sekvensen, utan att föra in DNA från en annan organism. Det kallas att göra riktade mutationer. Trots att tekniken bara har funnits i drygt tio år används den idag brett inom medicinsk och biologisk forskning. Resultaten börjar synas på marknaden i form av en genterapi, en handfull grödor och ett fåtal odlade fiskar och nötdjur som alla utvecklats med hjälp av CRISPR/Cas9. 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 mot större hållbarhet och lägre klimatavtryck genom att vara ett verktyg för att snabbt ge grödor och lantbruksdjur gynnsamma egenskaper.

I det här kapitlet ges en översiktlig beskrivning av den lagstiftning som reglerar hantering av genetiskt modifierade organismer, med fokus på avsiktlig utsättning i miljön, och den revidering av EU-lagstiftningen som pågår gällande växter. Kapitlet avslutas med en analys av hur lagstiftningen på området påverkar svensk forskning och utveckling.

9.1.1 Miljöbalken, EU-direktiv och förordningar som reglerar genetiskt modifierade organismer

Innesluten användning och avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer samt utsläppande på marknaden regleras i 13 kap. miljöbalken.

I miljöbalken (liksom i direktiv 2001/18/EG) definieras en genetiskt modifierad organism som *”en organism i vilken det genetiska materialet har ändrats på ett sådant sätt som inte sker naturligt genom parning eller naturlig rekombination.”*

Syftet med miljöbalkens reglering är att säkerställa att människors hälsa och miljön skyddas och att särskild etisk hänsyn tas när en genetiskt modifierad organism hanteras. Gentekniknämnden anges i miljöbalken som den instans som ska följa genteknikens utveckling, bevaka de etiska frågorna och ge råd om användningen

Syftet med miljöbalkens reglering är att säkerställa att människors hälsa och miljön skyddas och att särskild etisk hänsyn tas när en genetiskt modifierad organism hanteras. Gentekniknämnden anges i miljöbalken som den instans som

ska följa genteknikens utveckling, bevaka de etiska frågorna och ge råd om användningen av gentekniken.

Miljöbalken anger att det behövs tillstånd för att arbeta med genetiskt modifierade organismer och ställer krav på en utredning för att bedöma vilka miljö- och hälsoskador som de kan orsaka. Tillstånd ges av behöriga myndigheter som också gör utredning och riskbedömning samt sköter tillsynen. Efter att tillstånd givits är det tillsynsmyndighetens uppgift att även sköta uppföljningen. Det är tillsynsmyndigheten som tar emot övervakningsrapporter som den ansökande parten är skyldig att presentera kring arbetet med den genetiskt modifierade organismen.

Arbetsmiljöverket, Jordbruksverket och Havs- och vattenmyndigheten är de tillsynsmyndigheter som hanterar ansökningar om tillstånd för innesluten användning i laboratorier, odlingsrum respektive akvarier. Utöver miljöbalken regleras detta i förordningen (2000:271) om innesluten användning av genetiskt modifierade organismer.

Genetiskt modifierade organismer som hanteras utanför en innesluten, kontrollerad miljö, regleras av direktiv 2001/18/EG, det så kallade utsättningsdirektivet. Avsiktlig utsättning i miljön handlar i Sverige i dag framför allt om fältförsök med genetiskt modifierade växter, vilket Jordbruksverket ansvarar för, och läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer, som Läkemedelsverket är ansvarig för.

Marknadsgodkännande på EU-nivå avser framför allt om import av genetiskt modifierade växtmaterial för livsmedel, foder samt läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer. Nationellt är det Jordbruksverket och Livsmedelsverket som är ansvariga myndigheter för växter och Läkemedelsverket för läkemedel. På EU-nivå är Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (*European Food Safety Authority*, Efsa) utredande myndighet för växter som ska användas som livsmedel och foder och Europeiska läkemedelsmyndigheten (*European Medicines Agency*, EMA) utredande myndighet för läkemedel. Beslut fattas i EU-kommissionen genom kommittéförfarande. Specifika EU-förordningar reglerar olika aspekter inför marknadsgodkännande. I listan nedan finns de svenska myndigheter som hanterar frågor om genetiskt modifierade organismer.

Svenska myndigheter som hanterar frågor om genetiskt modifierade organismer:

- **Gentekniknämnden** är remissinstans med uppgift att bevaka etiska och säkerhetsaspekter vid ansökningar om avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden av genetiskt modifierade organismer. Nämnden har också i uppdrag att informera allmänheten och regeringen om genteknik.
- **Naturvårdsverket** är remissinstans vid ansökningar om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer och nationell kontaktpunkt för Cartagena protokollet (se 9.1.7).
- **Arbetsmiljöverket** är tillståndsmyndighet för innesluten användning av mikroorganismer.

- **Jordbruksverket** är tillståndsmyndighet för innesluten användning av genetiskt modifierade nematoder, spindeldjur och insekter, för växter och landlevande djur samt för avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden av genetiskt modifierade växter och djur.
- **Skogsstyrelsen** är tillståndsmyndighet för avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden av genetiskt modifierade skogsträd för virkesproduktion.
- **Kemikalieinspektionen** är tillståndsmyndighet för avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden av genetiskt modifierade mikroorganismer, nematoder, spindeldjur och insekter.
- **Havs- och vattenmyndigheten** är tillståndsmyndighet för innesluten användning, avsiktlig utsättning och utsläppande på marknaden av genetiskt modifierade vattenlevande organismer.
- **Livsmedelsverket** är tillståndsmyndighet för ansökningar om utsläppande på marknaden av genetiskt modifierade livsmedel, samt ansvarig för provtagning för identifiering och kvantifiering av genetiskt modifierade livsmedelsprodukter.
- **Läkemedelsverket** är tillståndsmyndighet för avsiktlig utsättning (kliniska prövningar) och utsläppande på marknaden av läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer.

9.1.2 Bedömning av risk inför avsiktlig utsättning

Utsättningsdirektivet 2001/18/EG, är implementerat i förordningen (2002:1086) om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och ställer krav på riskbedömning innan en genetiskt modifierad organism får släppas ut i miljön. Inför avsiktlig utsättning i miljön ska tillsynsmyndigheten skicka en sammanfattning av ansökan till EU-kommissionen och ge allmänheten och andra intresserade tid och möjlighet att yttra sig. Förordningen föreskriver också att en genetiskt modifierad organism ska förses med märkning.

I förordningen om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön definieras vidare att syftet med en riskbedömning är att från fall till fall identifiera och utvärdera de potentiella negativa effekter som en avsiktlig utsättning eller ett utsläppande på marknaden av genetiskt modifierade organismer kan få för människors hälsa eller miljön. De negativa effekterna kan vara direkta eller indirekta, omedelbara eller fördröjda. Lagstiftningen pekar särskilt ut risk med antibiotikaresistensgener. Riskbedömningen bör enligt förordningen göras för att utreda om det finns behov av riskhantering och i så fall vilka metoder som är lämpligast.

En genetiskt modifierad organism ska om möjligt bedömas i jämförelse med den icke-modifierade motsvarigheten. Samspelet med utsättningsmiljön ska analyseras. Både de avsedda förändringarna som en genetiskt modifierad organism medför och de eventuella icke-avsedda ska bedömas, liksom både omedelbara risker och sådana som kan tänkas inträffa efter lång tid eller som effekt av kumulativa exponeringar. När det handlar om växter ska man till exempel göra en analys av om växten kan bli invasiv, om det finns risk för genöverföring mellan växter eller mellan växten och mikroorganismer och om

det finnas påverkan på biogeokemiska processer. Om växten ska användas som livsmedel eller foder ska det undersökas om den kan ge effekter på människors eller djurs hälsa, till exempel orsaka allergier eller vara toxisk. De flesta frågorna kan också tillämpas på andra organismer än växter. Även påverkan eller samverkan med olika djur eller andra organismer och deras populationer kan behöva analyseras.

En bedömning grundar sig i den sammanställning av olika uppgifter som den sökande är ålagd att redovisa. Det kan vara uppgifter som tas fram från egna studier, data från publicerade vetenskapliga artiklar eller data från övervakningsrapporter efter utsättning av liknande genetiskt modifierad organism om sådana finns tillgängliga. Till exempel kan data krävas från fältförsök och toxikologiska analyser efter att försöksdjur utfodrats med den genetiskt modifierade organismen, om den är ämnad som livsmedel.

Riskbedömningen ska utföras i olika steg:

1. **Potentiella faror ska identifieras för att ge fokus för riskbedömningen.** Vilka egenskaper hos den genetiskt modifierade organismen kan utgöra någon fara? Vilka potentiella negativa effekter på människors hälsa eller på miljön kan identifieras? Alla potentiella negativa effekter ska redovisas, hur osannolika de än må vara att de inträffar. Olika parametrar ska redogöras för som påverkar risken för att de faror som man identifierat ska inträffa. Testbara hypoteser ska formuleras och mätbara parametrar specificeras om det är möjligt. Eventuella kunskapsluckor och osäkerheter ska också framföras.
2. **Farorna ska karaktäriseras och effekten av dem, om de skulle inträffa, ska analyseras.** Skulle de faror som identifierats ge en omfattande påverkan, en måttlig eller en låg påverkan på hälsa eller miljö?
3. **Sannolikheten för varje potentiell negativ effekt ska utvärderas** som en följd av exponering för den genetiskt modifierade organismen.
4. **Riskerna ska karaktäriseras.** Hur ser omfattningen och sannolikheten ut för att en identifierad potentiell negativ effekt ska uppstå?
5. **En riskhanteringsstrategi ska utarbetas** om en risk bedöms som att den behöver hanteras om den negativa effekten skulle uppstå.
6. **En utvärdering av den totala risken och slutsatser av analyserna ska presenteras.** Här ska också särskilda **krav på övervakning** formuleras. Genom hela riskbedömningen behöver förstås vissa antaganden göras som också ska presenteras tillsammans med de osäkerheter som föreligger.

Det kan noteras att en riskbedömning strikt fokuserar på den genetiskt modifierade organismen, och konsekvenser av att sätta ut den i miljön eller använda den som livsmedel eller foder. En riskbedömning analyserar alltså inte potentiella etiska, ekonomiska eller sociala problem. En riskbedömning väger inte heller risk mot nytta; den analyserar till exempel inte den potentiella risk som kan vara förknippad med att inte tillåta utsättning av en gröda som modifierats för att få egenskaper som medför ökad hållbarhet inom jordbruket.

9.1.3 Vissa läkemedel kräver godkännande i enlighet med utsättningsdirektivet

Läkemedel kan innehålla genetiskt modifierade organismer. Det kan vara genetiskt modifierade bakterier, virusvektorer eller mänskliga celler som modifierats genetiskt med hjälp av virusvektorer eller celler som genomredigerats med tekniker som CRISPR/Cas9. Dessa läkemedel tillhör gruppen avancerade läkemedel, som brukar förkortas ATMP efter engelskans *Advanced Therapy Medicinal Products*. Läkemedel som består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer är framför allt genterapier där virusvektorer används för att transportera in en ny gen i patientens celler.

För att utföra en klinisk prövning av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer krävs tillstånd från Läkemedelsverket. Ett tillstånd omfattar prövningens medicinska godkännande och dess miljömässiga konsekvenser. En miljöriskbedömning (ERA) ska medfölja ansökan i enlighet med EU-direktiv 2001/18/EG, bilaga II och IIIA.

Olika EU-länder använder direktiven olika, vissa använder likt Sverige 2001/18/EG (utsättningsdirektivet) och andra 2009/41/EC (innesluten användning). I Sverige är Läkemedelsverket i regel tillsynsmyndighet, men om det inom ramen för prövningen finns delar som kan bedömas omfatta innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer är istället Arbetsmiljöverket tillsynsmyndighet.

9.1.3.1 Fem ansökningar om kliniska prövningar i Sverige under 2023

Gentekniknämnden är remissinstans för kliniska prövningar av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer. Samtliga Gentekniknämndens yttranden går att läsa i sin helhet på nämndens webbplats. Under 2023 yttrade sig nämnden om fem ansökningar, där fyra gällde genterapier och en handlade om celler som modifieras genetiskt inför transplantation. Det är både de genetiskt modifierade cellerna och virusvektorn som används för modifieringen som anses vara genetiskt modifierade organismer. Detta även om varken enskilda celler eller virus utgör organismer enligt vetenskapliga definitioner.

De virusvektorer som används i de fem ansökningar om klinisk prövning som nämnden yttrade sig om är adeno-associerade virus (AAV) och retrovirus. Det är två typer av mycket väl beforskade virusvektorer som används för att transportera in DNA i en cell. Virusvektorer är virus som via genetisk modifiering bland annat har frångått de gener de behöver för att kunna spridas och de kan därför inte ta sig vidare till andra celler eller organismer i miljön. Mänskliga celler överlever enbart i sin *in vivo*-kontext (i kroppen) eller i ett laboratorium som erbjuder optimala parametrar i form av temperatur, näringslösning och koldioxidnivå. Detta oberoende av om de modifierats genetiskt med en virusvektor inom ramen för en genterapi eller ej.

9.1.4 Fältförsök med genetiskt modifierade växter

Den mesta grundforskning eller utveckling av nya grödor som omfattar genetiskt modifierade växter äger rum i odlingsrum eller växthus och omfattas då av reglerna för innesluten användning. Det är dock stor skillnad mellan den kontrollerade miljön i ett odlingsrum eller växthus och den varierade miljö som en växt möter i den yttre miljön, till exempel om den odlas i fält. Då utsätts den för variationer i ljus och vattentillgång, exponeras för stress i form av till exempel torka eller angrepp från insekter. Jordens mineralsammansättning, struktur och innehåll av mikroorganismer påverkar också växten. Det är mycket möjligt att en växt som i växthus växer betydligt bättre och ger större mängd frön, och därmed väntas ge högre avkastning på åkern inte gör det när den samtidigt måste svara på olika miljösignaler och stress som den då utsätts för. Flera års rigorösa studier i fält krävs för att dra slutsatser om avkastning och liknande parametrar.¹²⁴

Under 2023 gav Jordbruksverket tillstånd för tre olika fältförsök med genetiskt modifierade växter i Sverige. Gentekniknämnden var remissinstans under riskbedömningen till samtliga. Yttranden, och eventuella reservationer, går att läsa i sin helhet på Gentekniknämndens webbplats.

Fältförsöken omfattade:

- Ett grundvetenskapligt projekt som innefattade fältförsök med fler olika linjer av backtrav med olika typer av genetiska förändringar, både transgena (DNA från annan art) och genomredigerade (inget nytt DNA tillförs), i gener relaterade till fotosyntes eller hormonreglering.
- Ett försök med flera olika linjer av potatis som genomredigerats med CRISPR/Cas9 för att minska koncentrationen antinutritionella ämnen som solanin och chakonin, för att få en ändrad stärkelsekvalitet eller för att ge resistens mot potatisbladmögel.
- Ett försök med flera olika linjer av potatis med genetiska förändringar, både transgena och genomredigerade, i gener med syfte att ge resistens mot potatisbladmögel eller ökad avkastning.

Godkännanden för fältförsök är giltiga i fem år och det betyder att det finns godkännanden för ytterligare ett antal pågående fältförsök i Sverige. De inkluderar två försök med hybridasp, asp eller gråpoppel (godkända 2020 och 2022), tre fältförsök med potatis (godkända 2019, 2020, 2021) samt ett med vete (godkänt 2019), se Jordbruksverkets hemsida för mer information och EU:s register för avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade växter i experimentella syften ([Part B notifications \(experimental releases\) – GM Plants \(europa.eu\)](#)).

9.1.5 Godkännande av genetiskt modifierade växter för utsläppande på EU-marknaden

Utsläppande av genetiskt modifierade växter på marknaden regleras antingen direkt via utsättningsdirektivet (2001/18/EG) om ansökan till exempel handlar om import av snittblommor, eller via förordningen om genetiskt modifierade livsmedel och foder (1829/2003), om växterna eller växtprodukterna är avsedda att ätas av antingen människor eller djur. Då gäller också förordningen om

spårbarhet och märkning av genetiskt modifierade organismer och spårbarhet av livsmedel och foderprodukter som är framställda av genetiskt modifierade organismer (1830/2003). Efsa är den myndighet som handlägger ansökningar för att släppas ut på marknaden (bild 20).

Efsa:s och den nationella myndighetens utredning baseras på en ansökan som innehåller en dossier med dokumentation för att möjliggöra den rigorösa riskbedömning som krävs. Dokumentation fordras där den genetiska modifieringen beskrivs i detalj och metoder för att detektera, identifiera och kvantifiera den genetiska ändringen presenteras. Metoderna ska kunna användas av certifierade laboratorier för att till exempel analysera prover av livsmedel eller av växtmaterial insamlade av tullen. I ansökan ska underlag finnas där jämförelser görs med den icke-modifierade växten, med syfte att detektera potentiella skillnader i tillväxt, utseende, odlingsegenskaper, näringsvärde etcetera. Den sökande ska också visa att ändringen inte medför att växten blir toxisk eller kan orsaka allergier. Handlar det om en gröda som ska användas som livsmedel krävs utfodringsförsök i 90 dagar med efterföljande effekter på råttor. Det gäller oavsett om ansökan avser en ny genetisk förändring (så kallat event), eller om den avser en växt där tidigare godkända events kombineras genom att växterna korsas. Kraven har kritiserats både från ett vetenskapligt perspektiv och för att leda till onödiga djurförsök. 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.^{125,126}

En dossier är alltså mycket omfattande och det tar i genomsnitt sex år från ansökan till ett godkännande för import av en genetiskt modifierad gröda till EU. Enligt lagstiftningen ska Efsas handläggning ta sex månader, men tar i realiteten mycket längre tid delvis på grund av svårigheten att korrekt följa utstakad metodik, vilket i princip alltid leder till flera krav på kompletteringar. Att få en gröda prövad och godkänd enligt gällande lagstiftning är också mycket kostsamt (123–187 miljoner SEK, enligt EuropaBio) och endast de största förädlingsföretagen finns bland de sökande. Det bör noteras att importerade genetiskt modifierade grödor redan genomgått en riskbedömning och är godkända för odling i det land det odlats i enligt det landets lagstiftning.^{127,128}

Beslut om marknadsgodkännande fattas i *Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed*, Paff-kommittén, där samtliga EU-medlemsstater är företrädare. En godkännande gäller i tio år, varefter grödan åter måste utredas av Efsa inför ett förnyat godkännande. Efsa presenterar och diskuterar ansökan och riskbedömningen med medlemmarna i Paff-kommittén, och publicerar också riskbedömningen i en öppen tidskrift, *Efsa Journal*. Om Efsa inte bedömer att grödan har större påverkan på miljön eller människors hälsa än motsvarande icke-modifierad skriver kommissionen ett förslag till att besluta om ett godkännande. Därefter sker omröstning i Paff-kommittén. Kvalificerad majoritet krävs för ett godkännande. Det betyder att 55 procent av medlemsstaterna måste säga ja, och de måste representera 65 procent av EU:s befolkning. Om omröstningen inte resulterar i ett nej, men en kvalificerad majoritet för ett ja inte kan uppnås vid omröstningarna kan EU-kommissionen efter viss procedur ändå fatta beslut om ett godkännande (bild 20).

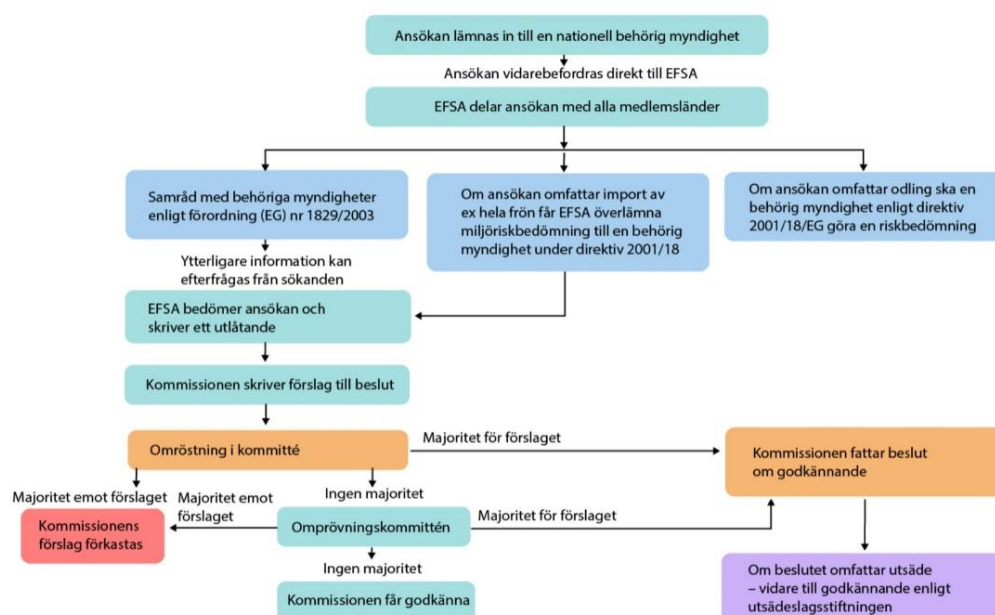


Bild 20. Beslutsprocess för ansökningar enligt förordning (EG) nr 1829/2003 om import av genetiskt modifierat utsäde eller odling.

Inom EU har medlemsstaterna olika syn på 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 80 procent av ansökningarna, medan Österrike, Luxemburg, Ungern, Grekland, Cypern och Litauen röstade nej till mer än 80 procent. Italien, Frankrike, Bulgarien och Irland lade ner sin röst vid minst 40 procent av omröstningarna. På grund av att den här frågan är kraftigt politiserad har en kvalificerad majoritet aldrig nåtts i Paff-omröstningarna sedan 2001/18/EC-direktivet infördes.¹²⁹

I ett försöka att minska låsningarna vid omröstningarna och gå de skeptiska medlemsstaterna till mötes infördes 2015 direktiv (EU) 2015/412 vad gäller medlemsstaternas möjlighet att begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade organismer inom sina territorier. Direktivet ger medlemsstater rätt till att förbjuda nationell import av en genetiskt modifierad produkt, trots att EU har godkänt den på marknaden. Den här förordningen gjorde dock inte någon skillnad, och låsningarna i frågan är stora också idag.

9.1.6 Genetiskt modifierade växter på EU:s marknad

Under 2023 företog Paff-kommittén fem omröstningar om förslag till beslut om godkännande av marknadsintroduktion av genetiskt modifierade grödor i EU. Samtliga fall gällde import av växtmaterial, inte odling. Ansökningarna omfattade en genetiskt modifierad bomull, två genetiskt modifierade raps och sex olika varianter av genetiskt modifierad majs. Alla bedömdes av Efsa ha motsvarande risk som den icke-modifierade växten för att ge en negativ påverkan på hälsan eller på miljön.

I samtliga fall utföll omröstningen i ”no opinion”, det vill säga ingen kvalificerad majoritet nåddes. De anledningar som anfördes till att

medlemsstater antingen lade ner sin röst eller röstade nej var att det inte fanns en enhetlig nationell position i frågan, att det är en negativ allmän opinion i landet, försiktighetsprincipen, vetenskapliga orsaker eller politiska orsaker.¹³⁰

Idag odlas endast en genetiskt modifierad gröda inom EU, en majs (MON810). Det är en så kallad Bt-majs, som bär en gen från *Bacillus thuringiensis*, vilken gör den motståndskraftig mot angrepp av majsmott. Majsen odlas endast på begränsade arealer i Spanien och Portugal. Däremot importeras en hel del genetiskt modifierade växter eller växtmaterial till EU, inkluderande drygt 30 miljoner ton (2021) sojaböna, majs, raps, och sockerbeta varav det mesta går till djurfoder.

Utöver det importerar EU också flera olika genetiskt modifierade lila nejlikor för användning som snittblommor, samt bomull från genetiskt modifierade bomullsplanter. I listan nedanför finns flera databaser som samlar uppgifter om godkända genetiskt modifierade organismer inom EU eller i världen.

- Ansökningar som avsiktlig utsättning i miljön i EU:
https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/index.php
- *Convention of Biological Biodiversity, Biosafety Clearing-House*:
<https://bch.cbd.int/en/registries/living-modified-organisms>
- *EUGenius, 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/

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

Inom ramen för FN:s konvention om biologisk mångfald finns

Cartagenaprotokollet 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, ekosystem och ursprungsbefolkningar. I

Cartagenaprotokollet talar man om *levande modifierad organism* (LMO) i stället för genetiskt modifierad organism. Definitionen av en LMO 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 (DNA eller RNA) 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 parterna till protokollet och man bistår med utvecklingen av riskbedömningsprotokoll och liknande för framför allt utvecklingsländer som arbetar för att implementera en reglering kring genetiskt modifierade organismer.

9.1.8 Lagstiftningen kring genetiskt modifierar organismer har ett teknikfokus

Cartagenaprotokollets definition av en levande modifierad organism fokuserar på att det handlar om en *ny kombination av genetiskt material orsakad av modern bioteknik* medan miljöbalken och EU-lagstiftningen fokuserar på *genetiska ändringar som inte skett naturligt* i definitionen av en genetiskt modifierad organism. Båda definitionerna har ett fokus på den process, den teknik, med vilken den genetiska förändringen skett, men EU:s definition är vidare och omfattar också mänskligt inducerade mutationer.

Lagar och regler kring genetiskt modifierade organismer har sina rötter i det säkerhetstänk kring användningen av genteknik som utvecklades under mitten av 1970-talet i och med utvecklingen av rekombinant DNA-teknik. Paul Berg, som 1980 fick Nobelpris för rekombinant DNA-teknik initierades en diskussion om potentiella faror med tekniken och användningen avbröts tillfälligt. Redan året därpå konstaterade forskarna att det inte föreligger särskilda säkerhetsrisker med tekniken som sådan.¹³¹

Omkring mitten av 1980-talet utvecklade olika länder inom EU lagstiftning för att reglera hanteringen av rekombinant DNA, och mot slutet av 1980-talet kom den EU-lagstiftning på plats som är föregångaren till dagens lagstiftning på området. Precis som idag hade lagstiftningen ett fokus på processen och tekniken att generera en genetiskt modifierad organism, snarare än på de egenskaper som organismen fått, alltså produkten. Under lagstiftningsprocessen vid slutet av 1980-talet argumenterade till exempel organisationen *European Molecular Biology Organization*, EMBO, som samlar tusentals forskare, och sexton nobelpristagare i fysiologi eller medicin att lagstiftningen i stället borde fokusera på produkten snarare än processen med vilken den utvecklats. Man menade att säkerheten har att göra med produktens egenskaper, inte med tekniken i sig. De argumenten vann dock inte gehör och fokus bibehölls på processen/tekniken när direktiv 2001/18/EG antogs, inkluderande EU:s nuvarande definition av en genetiskt modifierad organism, vilken är densamma som 1990, när lagstiftningen inom EU började harmoniseras.¹³²

Det fanns vid utvecklingen av dagens lagstiftning en särskild oro kring de gener för antibiotikaresistens som fördes in i växter tillsammans med den andra gen man önskade föra in. Antibiotikaresistens används för att man under utvecklingen av den transgena växten ska kunna selektera för om växtmaterialet fått generna eller inte, genom att antibiotikan tillsätts till vävnadskulturen. Genen för antibiotikaresistens blir sedan kvar i växtens genom eftersom den sitter intill den gen man i första hand önskar föra in. Det oron gällde var att resistensgenen skulle kunna föras över till bakterier, till exempel i jorden eller i tarmen om människor eller djur åt av växten.

Av den anledningen finns krav på utfasning av användande av antibiotikaresistensgener inskriven i lagstiftningen. Numera vet man att risken för att den här typen av överföring från växt till bakterie ska inträffa är ytterst liten – det finns inte något entydigt dokumenterat fall enligt Efsa. Troligen bidrog dock oron för att transgentekniken inom växtförädlingen skulle spåda på

antibiotikaresistensproblemet till lagstiftningens utformning och dess fokus på den teknik som använts.¹³³

9.1.9 Organismer modifierade med slumpmässig mutagenes undantas i lagstiftningen

Definitionen av en genetiskt modifierad organism är en där *genetiska ändringar som inte skett naturligt*. Eftersom alla växtförädlingstekniker ger upphov till genetiska ändringar finns behov av att i lagstiftningen specificera vilka som räknas som naturliga och inte.

I direktiv 2001/18/EG specificeras vilka tekniker som anses ge upphov till onaturliga genetiska förändringar i bilaga 1A. Här nämns specifikt tre: hybridnukleinsyratekniker som innebär bildande av nya kombinationer av genetiskt material som därefter förs in i en värdorganism där de inte naturligt förekommer, metoder som innebär att genetiskt material förs in i cellen samt fusion av celler som innebär kombination av arvsanlag som inte skulle förkomma naturligt. Däremot nämns explicit att induktion av polyploidi, det vill säga fördubbling av antal kromosomer, inte räknas in bland tekniker som anses ge upphov till onaturliga genetiska förändringar.

När förädling av växter växte fram som en vetenskaplig disciplin under 1900-talet utvecklades tekniker för att öka den genetiska variationen i växter, via induktion av nya mutationer. Det kallas för mutagenes. Nya mutationer kan leda till nya gynnsamma egenskaper som förädlare använder i framtagandet av nya grödor. Mutagenesförädling var och är mycket betydelsefull och har givit upphov till många olika sorter av grödor som i dag odlas. Under 1930-talet började mutationsförädling med gammastrålning användas som kan resultera både i att långa DNA-sekvenser försvinner, i omorganisationer av DNA och mindre i ändringar i genomet (vilket förstås inte var känt förrän hela genom kunde kartläggas och senare sekvenseras med början under sent 1980-tal).

Senare tillkom användningen av kemiska substanser som ger upphov till mutationer, ofta på tusentals ställen i genomet, till exempel etylmetansulfonat som ger en kemisk förändring där G/C övergår att bli A/T i DNA. De flesta mutationer märks inte, men några kan manifesteras sig i olika egenskaper. Vissa gynnsamma egenskaper, till exempel kort strå hos ris eller vete, har förädlats med den här typen av mutationsförädling. Den egenskapen låg till grund för en stor del av skördeökningarna under 1900-talets gröna revolution. Tekniker för mutationsförädling hade alltså använts under lång tid när lagstiftningen kring genetiskt modifierade organismer utarbetades. I direktiv 2001/18/EG, bilaga 1b, anges att mutagenes tillsammans med fusion av växtceller där växterna skulle ha kunnat korsas ska undantas från regleringen.

När växtceller eller vävnader odlas i vävnadskultur, vilket är rutin inom växtförädling och forskning, uppkommer också ett stort antal mutationer och andra ändringar i genomet som påverkar uttryck av gener. DNA ändras förstås också spontant och de mutationer och genetiska omkombinationer som sker i varje ny generation, är själva motorn bakom evolutionära processer. Uppkomsten av den här typen av genetiska förändringar riskbedöms dock inte,

även om förändringarna kan vara väl så omfattande och påverka olika egenskaper i organismen.

9.1.10 Organismer modifierade med riktad mutagenes undantas inte i lagstiftningen

När andra tekniker för mutagenes än strålning och kemiska ämnen utvecklades under 1990-talet inleddes en diskussion om även dessa skulle kunna ges undantag. Det gällde då de första teknikerna för genomredigering TALEN och ZFN som liksom CRISPR/Cas9 kan användas för att inducera mutationer på specifika ställen i genomet utan att orsaka hundra- eller tusentals slumpmässiga mutationer. Frågan blev än mer aktuell när CRISPR/Cas9-tekniken utvecklades och användningen ökade i mycket snabb takt efter att tekniken presenterats i en publikation 2012. Tekniken visade sig vara både billigare och mer flexibel än TALEN och ZFN och kom snabbt att användas inom såväl växtförädling som inom medicinska tillämpningar.¹³⁴

Frågan många ställde sig efter att CRISPR/Cas9-tekniken etablerats var om växter som förändrats genetiskt med CRISPR/Cas9 ska regleras eller om de undantas regering enligt direktiv 2001/18. Under 2015 kom frågan upp i en svensk kontext i samband med att en ansökan om att få utföra ett fältförsök med växter vars genom redigerats med CRISPR/Cas9 kom till Jordbruksverket. Jordbruksverket tolkade då lagstiftningen som att dessa tekniker var att betrakta som mutagenes, vilket ska undantas i lagstiftningen. Det betydde att fältförsök från 2015 kunde genomföras med genomredigerade växter (där inget nytt DNA tillförts utan endast en eller ett fåtal mutationer inducerats i genomet) i Sverige utan krav på tillstånd från Jordbruksverket.

Frågan kom också upp i EU-domstolen, som 2018 slog fast att alla organismer förädlade via mutagenestekniker är genetiskt modifierade organismer enligt definitionen i EU-direktivet. Domstolen dömde också att endast organismer som förädlats med mutagenestekniker som har en historia av säker användning kan undantas reglering. Begreppet ”historia av säker användning” är dock inte lätt att definiera. I det här sammanhanget ska det förstås som tekniker som uppkom innan dagens lagstiftning trädde ikraft, alltså före 2001. Det innebär att organismer som modifierats med tekniker för slumpmässig mutagenes, som kemisk- eller strålningsmutagenes vilka används sedan 1930-talet, ska undantas, medan så kallade nya genomiska tekniker (NGT) alltså sådana som uppkommit efter 2001, inkluderande tekniker för riktad mutagenes som CRISPR/Cas9 och andra genomredigeringstekniker inte ska undantas. Detta på grund av att domstolen menade att de saknar en historia av säker användning.¹³⁵

Domen har fått mycket kritik. Bland annat innebär domen att den nuvarande lagstiftningen om ansökningar om marknadsgodkännande av genomredigerade grödor inte kan följas. Det beror på det krav på spårbarhet som lagen föreskriver. I ett prov taget från ett växtmaterial är det nämligen inte möjligt att detektera om en mutation har uppstått spontant, som resultatet av en teknik som är undantagen i lagstiftningen eller som resultatet av en genomredigering som inte undantas. Det är i regel inte heller möjligt för den sökande att ta fram en robust analysmetod för detektion och kvantifiering av den mutation som inducerats

med genomredigeringssteknik, där inget nytt DNA tillfogats organismen. En sådan analysmetod är ett krav enligt lagstiftningen. Kan en sådan metod inte presenteras kan inte heller en ansökan godkännas. I praktiken innebär det att grödor som förädlats med hjälp av CRISPR/Cas9 inte kan godkännas vare sig för import eller för odling inom EU, och förstås inte heller andra typer av växter, djur eller mikroorganismer.

9.1.11 EU-kommissionens studie om NGT

På grund av att lagstiftningen inte kan följas när det kommer till ansökningar om marknadsintroduktion för organismer som genomredigerats gav 2019 ministerrådet till EU-kommissionen i uppdrag att genomföra en studie av NGT. Kommissionens studie publicerades 2021, och byggde på utlåtanden från Efsa, EU:s etikgrupp, konsultationer med medlemsstater, företag, intresseföreningar och andra. Den övergripande slutsatsen från studien var att den nuvarande lagstiftningen inte är anpassad för organismer modifierade med NGT.²

Studien konstaterade också att:

- inga nya risker kan identifieras med NGT jämfört med metoder som undantas i lagstiftningen, som slumpmässig mutagenes, eller jämfört med traditionell förädling
- det är mindre risk för oönskade förändringar med NGT jämfört med äldre tekniker som slumpmässig mutagenes inducerad av strålning eller kemikalier
- det kan finnas etiska problem kring djurvälstånd vid användning av NGT i djuravel
- etiska överväganden kring användandet av en teknik bör också ta hänsyn till dess fördelar
- NGT har potential att bidra till EU:s gröna giv, biodiversitetsstrategier och FN:s hållbarhetsmål
- produkter framtagna med NGT finns redan på marknaden utanför EU och nuvarande lagstiftning leder till problem med spårbarhet

Studien ledde till att EU-kommissionen fick i uppdrag att ta fram ett förslag på en ny lagstiftning, specifikt för växter som modifierats med hjälp av vissa NGT, särskilt genomredigering och cisgenes. Det motiverades primärt av att det finns stor potential i NGT för att ta fram grödor som kan bidra till en ökad hållbarhet, och att det därför är viktigt att inte blockera odling och import av växter som förädlats med den typen av tekniker.

Med genomredigering kan till exempel gener som gör en gröda känslig för en viss sjukdom slås ut och därmed ge en tolerans mot sjukdomen. Cisgenes innebär att gener flyttas mellan organismer där genen även skulle kunna flyttas 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 resistens mot potatisbladmögel från en potatissort till en annan. Genom att bara flytta en gen i stället för att korsa in genen undviks att också DNA blandas och en sort kan hållas oförändrad, med undantag av tillägget av genen för sjukdomsresistens. Det här förfarandet snabbar på förädlingsprocessen utan att något DNA från en avlägsen besläktad organism introduceras. I och med att

cisgenes handlar om gener som redan finns i de växter som förädlaren kan använda i förädlingsprocessen, det som kallas förädlarens genpool, menar Efsa att risken för hälsa och miljö minskar. CRISPR/Cas9 kan också användas för cisgenes, och bidrar då till att den nya genen introduceras på ett specifikt ställe i genomet snarare än slumpmässigt. Enligt Efsa sänks då sannolikheten för oförutsedda risker, som att genen skulle introduceras i en befintlig gen och därmed slå ut den.

I arbetet med utformningen av lagförslaget genomförde EU-kommissionen flera publika och riktade höranden samt gjorde en omfattande konsekvensanalys för en lagstiftning för växter förädlade med nya genomiska tekniker. EU-kommissionens hemsida samlar all information.¹³⁶

9.1.12 Förslag på en ny förordning för växter förädlade med vissa nya genomiska tekniker

Den 5 juli 2023 lade EU-kommissionen fram ett förslag på en ny förordning för växter förädlade med vissa NGT, kallad NGT-förordningen. Lagförslaget lyfter ut växter förädlade med NGT från direktiv 2001/18/EG. I förslaget till förordning ska växter som förädlats med NGT, som genomredigering och cisgenes, delas in i två olika kategorier, NGT1 och NGT2. NGT1-växter definieras som att de har förändringar som också skulle ha kunnat uppstått genom konventionell förädling, och därmed har motsvarande riskprofil. De växter som har mer komplexa förändringar och som inte uppnår kraven som ställs för en sådan definition hänförs till kategori NGT2.¹³⁶

När en växt verifierats som en NGT1 ska den i princip behandlas som en konventionellt förädlad växt och därmed inte riskbedömas enligt lagstiftningen för genetiskt modifierade organismer. För att ge transparens och valfrihet för odlaren ska en NGT1-växt föras in i ett öppet register, och det ska framgå i sortregister och på fröpåsar att det är en NGT1-växt. Däremot ska inte en produkt behöva märkas mot konsument om den innehåller ingredienser från en NGT1-växt.

I enlighet med önskemål från ekologiska odlarorganisationer innehåller lagförslaget ett förbud mot användning av NGT1-växter inom ekologisk odling.

En växt verifieras som en NGT1-växt om den uppfyller vissa kriterier. Kriterierna har utarbetats efter analyser av att stort antal vetenskapliga studier som beskriver de DNA-förändringar som kan uppstå genom konventionella förädlingstekniker och presenteras i en bilaga till förordningen. Huvudkriteriet är att växten inte får ha fler än 20 förändringar. Förändringarna kan vara substitutioner av nukleotider i DNA, insertioner (nukleotider tillkommer) om max 20 nukleotider, eller deletioner (nukleotider försvinner) av obegränsad storlek. Det kan också vara en insertion av ett DNA-segment som ingår i förädlarens genpool, på ett ställe i genomet där det inte hamnar i en befintlig gen. Det senare syftar på cisgenes, och är alltså en gen eller annan sekvens som också skulle ha kunnat förts över via korsning.

Om en växt som förädlats med NGT har mer komplexa förändringar och därmed inte uppfyller kriterierna för NGT1 ska den i stället klassas som NGT2. En NGT2-växt ska behandlas som en genetiskt modifierad växt och riskbedömas enligt dagens lagstiftning, samt märkas mot konsument. Det ska dock vara en anpassad riskbedömning och där kraven kan vara lättare beroende på vilka typer av förändringar som gjorts. Förordningen ger också små och medelstora företag rätt till lägre kostnad och stöd i ansökningsprocessen. Det ska också finnas incitament för att underlätta för växter som förädlats med olika hållbarhetsaspekter som mål. Till exempel ska producenten kunna märka produkten med de hållbarhetsegenskaper som växten förädlats för att få. Hållbarhetskriterierna för detta har harmoniserats med förslaget till hållbarhetskriterier i förordningen för reproduktivt växtmaterial (utsädesförordningen), som också är under revidering. Båda lagförslagen är del av ett paket av åtgärder som kommissionen föreslår och som syftar till ett hållbart nyttjande av naturresurser och stärkande av motståndskraften i EU:s livsmedels och jordbrukssystem.¹³⁷

9.1.12.1 Lagförslaget förhandlades i EU-parlamentet och ministerrådet under hösten 2023

Samtidigt som EU-kommissionens NGT-förordningsförslag offentliggjordes skickades det till EU-parlamentet och ministerrådet. I EU-parlamentet hanteras lagförslaget av miljöutskottet (Envi) under ledning av Jessica Polfjärd, EPP, som är rapportör. Förslaget behandlas också parallellt i jordbruksutskottet (Agri). Rapportören stödjer EU-kommissionens lagförslag, och har under hösten 2023 lagt fram förslag till förändringar på vissa punkter, till exempel föreslår hon att förbudet för NGT-växter inom ekologisk odling tas bort inom NGT-förordningen. I början av 2024 väntas parlamentet rösta om förslaget. Sommaren 2024 är det val till EU-parlamentet. Förslag som inte är färdigbehandlade under våren 2024 tas då upp först efter valet när ett nytt parlament och en ny kommission är på plats.^{138, 139}

Under hösten 2023 har Jordbruksverket remitterat lagförslaget till bland annat Gentekniknämnden och tillsynsmyndigheterna för genetiskt modifierade organismer, och regeringen har också hört ett stort antal intressenter. Spanien var ordförande i ministerrådet under hösten 2023 och har varit drivande i frågan om NGT-förordningen.

En första diskussion då medlemsstaternas representanter presenterade sina ståndpunkter ägde rum den 11 december 2023. I rådet ska beslut fattas med kvalificerad majoritet, det vill säga för att förslaget ska gå igenom måste 55 procent av EU:s medlemsländer rösta ja, och de måste representera 65 procent av EU:s totala population. Vid diskussionen i ministerrådet, som inte var en formell omröstning, blev det tydligt att lagförslaget har ett starkt stöd, sannolikt av fler än de 15 länder som krävs för att nå upp till kravet om minst 55 procent av medlemsstaterna. Eftersom ett par befolkningsrika stater antingen är negativa eller i nuläget lägger ner sin röst när dock inte stödet upp till kravet på 65 procent av populationen. Frågor som diskuteras är förbudet inom ekologisk odling, liksom samexistens och särhållning, men även frågan om patenterbarhet

av NGT-växter. Patent berörs inte inom kommissionens lagförslag, men flera medlemsstater uttrycker oro för att NGT-förädlade grödor skulle kunna patenteras och att tillgången till dessa för förädlare och lantbrukare därmed skulle begränsas. Kommissionen ska utreda frågan om patent inom biotekniksektorn. Förhandlingarna fortsätter och lagförslaget ska åter tas upp vid ett ministerrådsmöte i början av 2024 under Belgiens ordförandeskap.¹⁴⁰

9.2 Analys av hur dagens lagstiftning påverkar svensk forskning och utveckling

13 kap. miljöbalkens, EU-direktiv 2001/18/EG och en del andra förordningar reglerar användningen av genetiskt modifierade organismer i Sverige, och stipulerar att godkännande krävs för innesluten användning, avsiktlig utsättning i miljön och för kommersiell användning. I huvudsak fungerar lagstiftningen väl när det kommer till innesluten användning.

9.2.1 Onödigt krav på miljöriskbedömning för många kliniska prövningar?

För att utföra en klinisk prövning av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer, krävs tillstånd från Läkemedelsverket som omfattar prövningens medicinska godkännande samt miljömässiga konsekvenser. En miljöriskbedömning (ERA) ska medfölja ansökan i enlighet med EU-direktiv 2001/18/EG, bilaga II och IIIA.

I många genterpier används väl beprövade metoder inklusive de virusvektorer som för in nytt genetiskt material i cellen. Exempel på sådana är adeno-associerade virus (AAV) som är den vanligaste virusvektorn och som används i fem av de genterapier som godkänts inom EU. AAV har modifierats genetisk för att inte kunna replikera (kopieras) och kan därmed inte spridas. När virusvektorn fört in nytt genetiskt material i patientens celler blir även de genetiskt modifierade. Det ändrar inte det faktum att mänskliga celler endast överlever *in vivo* (inuti kroppen) eller under de noggrant kontrollerade förhållanden beträffande näringstillgång, temperatur och koldioxidhalt som kan upprätthållas i ett laboratorium. Varken de modifierade cellerna eller de modifierade virus som används som vektorer kan således spridas i miljön. Det krav som ställs på en miljöriskbedömning (ERA) i enlighet med EU-direktiv 2001/18/EG i samband med ansökan om klinisk prövning med väl beprövade metoder och virusvektorer, kan därför anses utgöra en onödig barriär och fördröja processen för läkemedelsutveckling.

I samtliga fem ansökningar om klinisk prövning som Gentekniknämnden tagit del av genom Läkemedelsverket under 2023 rörde det sig om beprövade virusvektorer. Nämnden framförde i sina yttranden att risken för att virusvektorerna eller de genetiskt modifierade cellerna skulle spridas och ge en negativ påverkan på miljön, människor och djur, är försumbar. Nämnden gav därför, utifrån sitt uppdrag, rekommendationen att samtliga ansökningar skulle godkännas. Yttrandena går att läsa i sin helhet på Gentekniknämndens webbplats.

Det faktum att olika EU-länder använder olika direktiv vid tillstånd om kliniska prövningar skapar problem för läkemedelsutvecklare. Vissa länder använder likt Sverige 2001/18/EG (utsättningsdirektivet) och andra 2009/41/EC (innesluten användning). Det komplicerar framförallt för multicenterstudier där ett prövningsläkemedel prövas parallellt på flera sjukhus i flera länder. För genterapier är det ett vanligt förfarande eftersom de oftast är utvecklade för behandling av mycket sällsynta sjukdomar där det finns få patienter i varje land. I förslaget till revideringen av EU:s läkemedelslagstiftning som offentliggjordes under 2023 medföljer ett förslag på att alla länder ska tillämpa utsättningsdirektivet, vilket skulle underlätta multicenterstudier om förslaget går igenom.

Under 2023 blev Gentekniknämnden som en av många instanser tillfrågade att inkomma med ett yttrande gällande de förslag på nya regler om humanläkemedel inom EU som lämnats av Europaparlamentet och rådet. Det omfattande förslaget avsåg ett direktiv och en förordning. Gentekniknämnden valde att yttra sig om de delar som berör läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer och tillstyrkte de förslag som ges om en förenklad ansökningsprocess för att kliniskt pröva och marknadsgodkänna dessa läkemedel. Vidare tillstyrkte Gentekniknämnden även förslaget om att vid akuta och exceptionella omständigheter göra undantag från kravet på miljöriskbedömning för att ett läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer, till exempel en genterapi, snabbare ska kunna tillgängliggöras genom ett tillfälligt godkännande. Yttrandet går att läsa i sin helhet på Gentekniknämndens webbplats.

9.2.2 Särskilt växtforskning och förädling påverkas kraftigt av dagens lagstiftning

När det gäller utsättning av genetiskt modifierade växter i miljön, vid frågor om import av livsmedelsprodukter och foder från genetiskt modifierade växter och kommersiell odling, fungerar lagstiftningen mindre bra. EU har en av världens strängaste lagstiftningar på området, vilket har lett till att endast en genetiskt modifierad gröda odlas på en liten areal inom EU. Vidare tar det lång tid att få godkännande för import till en mycket hög kostnad. Det stänger *de facto* ut små och medelstora frö- och förädlingsföretag från EU:s marknad.

Svensk och europeisk växtforskning och förädling påverkas kraftigt av den nuvarande lagstiftningen kring genetiskt modifierade organismer. Det är i praktiken omöjligt att få godkännande för kommersiell odling av en genetiskt modifierad växt, och i de flesta EU-länder är det också svårt eller omöjligt att bedriva fältförsök, även om Sverige är ett av få länder som godkänner fältförsök. Särskilt domen från 2018 där EU-domstolen fann att riktad mutagenes med tekniker som CRISPR/Cas9 inte kan likställas med ”mutagens” som undantas regleringen i utsättningsdirektivet 2001/18/EG, har lagt en våt filt över växtforskning och utveckling inom EU.

9.2.3 Mycket svensk forskning på växter - modellväxter, grödor och träd - där genteknik används

I Sverige och många andra EU-länder pågår mycket växtforskning och mycket av den forskningen innefattar användning av genetiskt modifierade växter. År 2020 hade 14 universitetsinstitutioner runt om i Sverige en anläggning med tillstånd från Jordbruksverket för innesluten användning av genetiskt modifierade växter. Det visar att den typen av forskning bedrivs vid de flesta av Sveriges lärosäten.

Vid *Umeå Plant Science Centre* (UPSC), bedrivs forskning på hur träd och andra växter kan anpassa sig till omvärldsfaktorer. En utökad odlingsanläggning i ett kontrollerat klimat med tillstånd för att odla genetiskt modifierade växter invigdes nyligen vid UPSC. Inom UPSC finns också Centrum för skogsbioteknik, där ett uttalat syfte är att stötta projekt med möjlig kommersiell tillämpning. Partners är bland andra flera stora skogsföretag, ett mindre avknopningsföretag och Skogforsk. Motsvarande stora anläggningar anpassade för odling av genetiskt modifierade växter finns 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.

Mycket av den växtförädlingsnära forskningen bedrivs inom kompetenscentret SLU Grogrund, inrättat efter ett regeringsbeslut 2018. Under 2023 tog regeringen beslut om att tillföra ytterligare medel under kommande år. 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 Grogrundns olika projekt märks både sådana som nyttjar klassisk förädlingsteknik och de som använder biotekniska metoder. Inom ramen för Grogrund byggs kompetens för genomredigering av livsmedelsgrödor, till exempel för att minska kadmiumupptaget i vete, eller minska mottagligheten för patogena nematoder i sockerbeta. Många av Grogrundns projekt är samarbeten med industrin.

9.2.4 Fältförsök sker i liten skala och i få EU-länder

Fältförsök är mycket viktiga inom växtforskning och förädling för att ta reda på om egenskaper som observeras under laborativa och kontrollerade förhållanden också kan ses under de komplexa förhållanden som miljön i fält ger. En rättvisande bild av hur en växt beter sig i fält kan bara fås efter analys av flera års noggrant upplagda fältförsök på olika platser. Trots det sker få fältförsök inom Sverige och EU, och på mycket små arealer. Antalet tillstånd som Jordbruksverket utfärdat under de senaste tio åren har varierat mellan ett och fyra per år. Sverige är dock ett av få EU-länder där fältförsök med genetiskt modifierade växter överhuvudtaget bedrivs på regelbunden basis.

I EU:s register över genetiskt modifierade växter som godkänts för att avsiktligt sättas ut i miljön av experimentella skäl finns totalt 77 olika försök godkända i Sverige sedan direktiv 2001/18/EU trädde i kraft. De flesta fältförsöken inom

EU har bedrivits i Spanien (418 försök sedan direktivet trädde i kraft). Fältförsök har också under senare år regelbundet godkänts i Belgien (17 totalt), Tjeckien (33 totalt) och Rumänien (59 totalt) även om de flesta fältförsök där godkändes för mer än 10 år sedan. I Danmark har ett par fältförsök godkänts i år, efter ett uppehåll på mer än tio år. I Finland har 6 försök godkänts totalt, varav det senaste 2018. Island godkände ett försök 2021 (av totalt 3). Lettland godkände ett första försök 2023. Tyskland och Frankrike, som har mycket växtforskning, har inte godkänt några fältförsök med genetiskt modifierade växter under de senaste tio åren, och det ser ut på liknande sätt i Nederländerna, Polen, Slovakien, Irland, Ungern, Portugal och Litauen. Italien har inte godkänt fältförsök sedan 2004, men under 2023 togs beslut om att tillåta ett fältförsök med genomredigerade växter. I EU:s övriga medlemsstater (Österrike, Bulgarien, Cypern, Estland, Grekland, Kroatien, Lichtenstein, Luxemburg, Malta och Slovenien) har inga fältförsök godkänts sedan direktiv 2001/18/EU trädde i kraft. I USA har drygt 43 000 fältförsök genomförts sedan 2015, enligt USDA. Endast 71 fältförsök har godkänts in om EU sedan 2015.^{141, 142}

9.2.5 Ytterst lite kommersiell odling men relativt omfattande import – men inte till Sverige

Även om fältförsök med genetiskt modifierade växter är möjligt i Sverige finns i princip inga möjligheter för svenska företag att kommersialisera någon gröda eller träd förädlad med hjälp av genteknik. Tiden och kostnaden för ett godkännande bara för import är så pass högt att endast de största internationella företagen deltar på EU:s marknad. Under utsättningsdirektivet har en svensk gröda godkänts för odling, en transgen potatis kallad Amflora, med ändrad stärkelsesammansättning. Potatisen hade närmare 100 procent amylopektin, vilket motsvarar det som fås när stärkelsen stabiliseras kemiskt för att användas till exempel som förtjockningsmedel inom livsmedelsindustrin. Stärkelsen från den här potatisen behöver alltså inte modifieras kemiskt utan kan användas direkt. Ansökan lämnades in 1996 och potatisen godkändes 2010. Den odlades 2010 i Sverige, Tyskland och Tjeckien, och 2011 i Sverige och Tyskland. På grund av att medlemsstater anfört ett procedurfel i godkännandeprocessen drogs godkännandet tillbaka 2013.

Det internationella företag som Amflora-projektet haft i ryggen drog tillbaka sina ansökningar om marknadsgodkännande av två andra stärkelsepotatisar och en med motståndskraft mot potatisbladmögel.¹⁴³

Under 2015 lanserade ett annat företag en stärkelsepotatis i Europa. Den har motsvarande egenskaper som Amflora, men är förädlad via slumpmässig mutagenes och kan därför odlas utan att riskbedömas enligt lagstiftningen för genetiskt modifierade organismer i EU. Ett svenskt företag har nu tagit fram en ny stärkelsepotatis, den här gången med hjälp av CRISPR/Cas9, och är alltså inte transgen. På grund av att EU:s lagstiftning inte är anpassad till moderna tekniker kan företaget inte idag ansöka om godkännande för kommersiell odling av denna inom EU.

Trots att EU alltså i princip inte tillåter odling av genetiskt modifierade växter sker en relativt stor import, framför allt av sojaböna (87 procent av importerad sojaböna är genetiskt modifierad) men även majs (24 procent) primärt för att användas som foder, samt raps (40 procent) och bomull (47 procent). De fem största exportörerna är Brasilien, Argentina, USA, Kanada och Australien. Tillsammans exporterade de drygt 30 miljoner ton genetiskt modifierad gröda till EU under 2021.

Inom EU finns en stor efterfrågan på foder som inte är genetiskt modifierat, särskilt i Frankrike, Tyskland och Danmark som har stora djurbesättningar. En gröda betraktas som genetiskt modifierad om den innehåller mer än 0,9 procent av en genetiskt modifierad organism, och den ska då märkas. Det betyder till exempel att importerad sojaböna och majs som främst används till foder behöver hanteras i två separata spår. Fartyg där icke-godkänd genetiskt modifierad majs eller sojaböna upptäcks skickas tillbaka. Brasilien och Argentina har under senare år snabbt ökat sin andel av genetiskt modifierad soja, och det betyder mindre tillgång på icke-modifierad. Priset på sojaböna har på senare år stigit kraftigt. Det driver upp kostnaden på foder, vilket i sin tur kan påverka köttmarknaden i EU.

En ny studie har tittat på kostnaden för foder, och använt Sverige och Österrike som exempel. Sverige har en policy om noll procent genetiskt modifierat foder, medan Österrike importerar en signifikant del sojaböna och soja-baserad genetiskt modifierat foderprodukt. Det ger kostnader för särhållning men samtidigt en billigare produkt. Under 2004–2014 beräknades att kostanden för icke-modifierad soja var mellan 5 och 35 procent högre. I Österrike kan foderproducenter välja om de vill ha den dyrare icke-genetiskt modifierade sojabönan eller den billigare genetiskt modifierade. Forskarna fann att ökade priser på sojaböna från Brasilien direkt påverkar jordbrukare i EU, medan sjunkande priser inte på samma sätt når jordbrukarna eller konsumenterna. I Österrike kan foderproducenter välja om de vill ha den dyrare icke-genetiskt modifierade sojabönan eller den billigare genetiskt modifierade. Svenska producenter är i princip bundna till import från Brasilien, och kan inte importera från Argentina eller USA på grund av att sojaböna där i huvudsak är genetiskt modifierad och att särhållningen med icke-modifierad inte är strikt. I år, 2023, har dock odlingen av sojaböna inom EU gått ovanligt bra på grund av gynnsamt väder. Det innebär i sin tur att Brasilien kan få svårt att få avsättning för sin icke-modifierade soja som man odlar exklusivt för EU-marknaden. Det kan innebära att den brasilianska odlingen av icke-modifierad sojaböna, som troligen även fortsättningsvis kommer efterfrågas inom EU, minskar ytterligare i framtiden.

144, 145

Ett annat alternativ att få ner foderpriserna i Sverige är att odla lokala proteingrödor i stället för importerad soja. Det skulle kräva kraftiga incitament, och initiala investeringskostnader. Förädling i den riktningen pågår i flera forskningsprojekt i Sverige inom SLU Grogrund.

9.2.6 EU tappar i konkurrens i växtforskning och nya genomiska tekniker

NGT som CRISPR/Cas9 är ofta kraftfulla verktyg för en effektivare, snabbare och precisare förädling. Domen i EU-domstolen 2018 innebär dock att det *de facto* är omöjligt att få en växt förädlad med NGT godkänd för marknaden inom EU. Sex svenska universitetsrektorer reagerade snabbt på domen och skrev en gemensam debattartikel i DN. De menade att domen bland annat hotar EU:s framtida livsmedelsförsörjning och arbetet med att minska jordbrukets negativa miljöpåverkan. Rektorererna 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.¹⁴⁶

Fem år efter det att debattartikeln skrevs måste det konstateras att mycket av det rektorererna befarade blivit verklighet. I en rapport från 2011 från *Joint Research Center* (JRC) angående nya förädlingstekniker och deras potential för kommersiell utveckling framgår att EU, när genomredigerande tekniker var relativt nya, och före CRISPR/Cas9-verktyget publicerades år 2012, var ledande. Av de 187 studier som identifierades var 45 procent från EU, följt av Nordamerika på 32 procent. Detta är till skillnad från hur det ser ut i den databas som samlar vetenskapliga artiklar om grödor modifierade med genomredigering, kallat EU-SAGE-databasen (www.eu-sage.eu/genome-search). Av de 830 publikationer som samlats till september 2023 så domineras forskningen klart av användning av verktyget CRISPR/Cas9, och det är Kina, följt av USA som är de allra flesta forskarnas hemvist. Hela 45 procent av författarna till publikationer om grödor modifierade med genomredigering var knutna till Kina, 17 procent till USA men bara 12 procent till EU. Enligt Vetenskapsrådets forskningsbarometer 2023 står Asien för 41 procent av det totala antalet publikationer inom alla vetenskapsområden i världen, följt av Europa som står för 30 procent och Nordamerika på 19 procent. Även om publikationer från Storbritannien läggs till de från EU når Europa bara upp till 14,5 procent av publikationerna inom området grödor modifierade med genomredigering (bild 21). EU har tydligt halkat efter när det kommer till forskning inom genomredigerade grödor.^{147, 148}

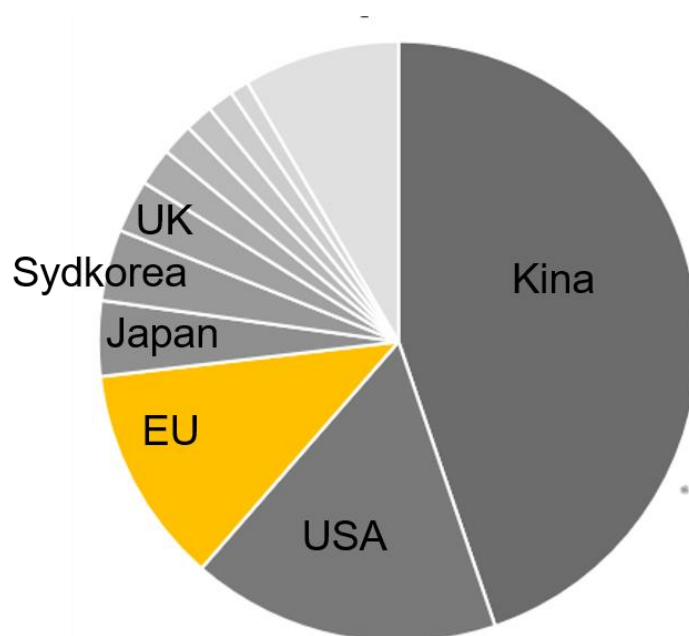


Bild 21. Nationell identitet på författare till de 830 vetenskapliga publikationer om genomredigerade grödor, samlade i databasen EU-SAGE, september 2023.

Fem artiklar i databasen har svenska författare, fyra fokuserar på potatis. Forskningen som omfattar genomredigering på potatis har lett till utvecklingen av ett uppstartsföretag. Inom ramen för företaget utvecklar forskare knutna till SLU tekniker för genomredigering i potatis, och utför också redigeringar i samarbeten med andra forskargrupper eller på uppdrag av forskare och företag.

Under 2023 fick en potatis som de svenska forskarna, i samarbete med argentinska forskare, genomredigerat för att inte brunfärgas vid skador, grönt ljus att behandlas som konventionellt förädlad potatis i Argentina (se 2.15). Anledningen är att potatisen inte tillförts något artfrämmande DNA och därmed inte behöver riskbedömas enligt Argentinas lagstiftning för genetiskt modifierade organismer. Det svenska företaget är tämligen unikt inom EU när det gäller att ha fokus på förädling med genomredigering, även om det finns ett mycket stort intresse så väl inom förädlingsföretagen som på universiteten. Det kan exemplifieras av det internationella konsortiet "GeneBEcon" med främst akademiska partners, som arbetar för att utveckla tekniker och produkter som använder genomredigering, och "Oppotunity" där företag inriktade mot förädling och produktutveckling kring potatis slutit upp kring ett liknande mål.

9.2.7 Lagändring kan lyfta forskning och utveckling på växter modifierade med nya genomiska tekniker

Storbritannien lämnade EU år 2020, och redan året därpå lättade man på regelverket kring fältförsök med genomredigerade grödor. Under 2023 antogs en lag, *Gene Technology (Precision Breeding) Act*, som lyfter ut genomredigerade organismer från de lagar som reglerar genetiskt modifierade organismer

(Storbritannien använder i övrigt samma regelverk som EU kring genetiskt modifierade organismer).

Lagen gäller endast i England. Flera små och medelstora företag från Storbritannien har under de senaste åren bidragit till produkter som är på väg mot marknaden, till exempel bananer som inte brunfärgas (fått grönt ljus att undantas reglering om genetiskt modifierade organismer i Filippinerna, se 2.16), och har som mål att bli ett globalt nav för det de kallar precisionsförädling.¹⁴⁹

Den nya lagen i Storbritannien är linje med hur man hanterar genomredigerade växter i många andra länder (se 2.12 och Genteknikens utveckling, 2022). Det vanligaste förfarandet är att växterna, efter en konsultation, undantas reglering om det kan konstateras att de inte är transgena. Företagen behöver då inte lämna in en omfattande ansökan och grödorna inte genomgå en omfattande riskbedömning vilket annars krävs i de flesta länders lagstiftning kring genetiskt modifierade organismer. I Norge publicerades under 2023 en utredning som lade fram förslag om att revidera lagstiftningen kring genomredigerade organismer på liknande sätt som nu gjorts i Storbritannien. Den utredningen är nu på remiss hos olika instanser i Norge.³⁹

På liknande sätt syftar nu EU-kommissionens lagförslag till att lyfta ut växter förädlade med NGT från att regleras enligt lagstiftningen om genetiskt modifierade organismer, om växterna kan anses jämförbara med konventionellt förädlade.

9.2.8 Gentekniknämndens slutsatser om EU-kommissionens lagförslag om NGT-växter

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 och hälsorisk för människor och djur. 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 livsmedelsförsörjning, medicinska innovationer, samhällsbyggande och omställning.

Genetiskt modifierade växter har odlats kommersiellt i snart trettio år på stora arealer i världen. Slutsatsen från de senaste decenniernas forskning och erfarenheter av odling av genetiskt modifierade grödor och annan användning av genteknik, är att tekniken i sig och det faktum att växterna är genetiskt modifierade inte medför risker för hälsa och miljö som är större än den icke-modifierade växten medför. Det är inte tekniken i sig som medför en risk, utan den egenskap en växt har, oavsett hur den fått egenskapen. Gentekniknämnden har därför under flera år förordat att en reglering av genteknikanvändning bör ha fokus på produktens egenskaper snarare än på tekniken i sig, till skillnad från dagens lagstiftning. En sådan fokusändring skulle medföra en ökad framtidssäkring av lagstiftningen och tillåta teknikutveckling samtidigt som risker för hälsa och miljö minimeras. EU-kommissionens lagförslag om växter förädlade med NGT är ett steg i den riktningen.

De allt tydligare klimatförändringarna, den nyss genomgångna pandemin, krig och oroligheter accentuerar behovet av att säkra vår livsmedelsförsörjning, både nationellt och globalt. Utvecklingen av morgondagens grödor och livsmedel spelar en avgörande roll för en hållbar omställning av och konkurrenskraft för bl. a. det svenska livsmedelssystemet. EU-kommissionens lagförslag att undanta vissa växter förädlade med NGT från nuvarande strama reglering av genetiskt modifierade organismer öppnar för att dessa tekniker kan användas för att förädla grödor och andra växter för ett mer hållbart jordbruk och skogsbruk.

EU-kommissionens studie om NGT från 2021 och FN:s jordbruks- och livsmedelsorganisation FAO:s rapport om genomredigering och jordbruk från 2022 pekar båda på den stora potential NGT har i att bidra till snabb förädling för ökad hållbarhet. Det kan ta oss närmare flera mål i Agenda 2030 och ligger i linje med EU:s gröna giv och från jord till bord-strategi. NGT kan ge grödor som är toleranta mot sjukdomar och kräver mindre växtskyddsmedel, ge säkrare skördar och effektivare nyttjande av vatten, näring och mark.^{1,2}

I Sverige är potatis en av de grödor som besprutas mest, i huvudsak för att undvika att potatisen drabbas av potatisbladmögel. Svenska forskare har tagit fram bladmögelresistent potatis via både riktad mutagenes och cisgenetik, där resistensgener från motståndskraftiga potatisvarianter förts in i kommersiella sorter. Odling av den här typen av potatis skulle kraftigt minska behovet av att använda fungicider och därmed vara ett steg i riktning mot de mål Sverige och EU har satt upp för att kraftigt minska användningen av de giftigaste växtskyddsmedlen i jordbruket. Förädlingen kan vidare ge förbättrat näringsinnehåll och mer hållbara produkter av bättre kvalitet som minskar matsvinn och förluster inom livsmedelshandlingen eller bidra till innovativ användning av biprodukter från skogs- och jordbruk. NGT ger också en ökad möjlighet för lokal förädling av grödor väl anpassade till lokala klimat i olika delar av Sverige, och skulle därmed ge en ökad nationell livsmedelssäkerhet.

Också det svenska skogsbruket påverkas kraftigt av klimatförändringarna, med torka, ökade insektsangrepp och sjukdomar. Det är väsentligt att förädling och urval av material för plantering av framtidens skogar ligger i framkant. Även här kan genteknik spela en viktig roll i grundforskning för att ge en ökad förståelse av olika egenskapers genetiska grund. Det finns också potential för snabb förädling med hjälp av NGT för sjukdoms- och skadedjursresistens eller optimerad vedkvalitet.

EU-kommissionens förslag till en ny lagstiftning för växter förädlade med vissa NGT syftar till en mer proportionerlig riskbedömning med ett fokus på växtens egenskaper. Gentekniknämnden välkomnar EU-kommissionens lagförslag att lyfta ut växter som förädlats med vissa nya genomiska tekniker från lagstiftningen om genetiskt modifierade organismer och behandla dem under en egen specialförordning. Nämnden anser dock att förordningen inte bör ge ett förbud för användningen av växter förädlade med nya genomiska tekniker inom ekologisk odling. Det är väsentligt att lantbrukaren får adekvat information så denna kan göra ett informerat val och det säkras genom förslaget om märkning i register och på fröpåse. Med en förenklad godkännandeprocess av växter

modifierade med nya genomiska tekniker får svensk växtforskning och förädling ett viktigt incitament till fortsatt utveckling vilket medför både nya forskningsinsikter och innovationer.

Ordlista

Ord	Förklaring
Allel	Genvariant. Olika varianter av en gen kan resultera i olika egenskaper, till exempel olika ögonfärg. En allel ärvs från respektive förälder. Nya alleler uppkommer när mutationer uppstår i genen.
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.
Arkeér	En av de tre stora domänerna av levande organismer. Tillsammans med bakterierna utgör arkeér de prokaryota organismerna, vilka, till skillnad från eukaryoterna, saknar cellkärna. Arkéer trivs ofta i extrema miljöer, som i heta källor.
Arvs massa	Den totala mängden DNA i en cell. Samma sak som genom.
Autoimmun sjukdom	Uppkommer till följd av att immunsystemet misstär den egna vävnaden för främmande.
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 bildar basparet G-C.

Ord	Förklaring
Basredigering	En genomredigeringsteknik som används för att ändra enstaka baser i genomet, utan att DNA-strängarna klipps upp. Tekniken utnyttjar CRISPR/Cas9 förmåga att finna specifika regioner i DNA-sekvensen, men har ett Cas9-enzym där funktionen att klippa upp DNA inaktiverats. I stället för Cas9 med sig andra enzym-domäner som har förmågan att kemiskt modifiera specifika baser i DNA.
Bt-gröda	En gröda som modifierats genetiskt med en gen från bakterien <i>Bacillus thuringiensis</i> . Genen uttrycker ett protein i växten som orsakar hål på tarmen hos specifika insekter, vanligen fjärilslarver som äter av växten, och insekten dör. Grödan får därmed motståndskraft mot vissa arter av skadegörande insekter.
CAR-T-cellterapi	En typ av genterapi där T-celler (en sorts immunceller) modifieras genetiskt så att de uttrycker en ny receptor i membranet. Receptorn kallas chimär antigenreceptor (CAR) och gör att T-cellerna blir bättre på att upptäcka och döda cancerceller.
Cas	En förkortning av engelskans <i>CRISPR associated protein</i> . En grupp endonukleas-zymer som kan klyva 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 i en människa (utom röda blodkroppar och blodplättar) har en uppsättning av individens genom.
Cisgen organism	En genetiskt modifierad organism där det DNA organismen tillförts kommer från samma eller en korsningsbar art.

Ord	Förklaring
CRISPR/Cas9	En teknik för genomredigering som används för att inducera mutationer riktade till en specifik plats i genomet (t.ex. en gen). Består av ett komplex med endonukleaset Cas9 som klipper av den dubbla DNA-strängen och ett guide-RNA som innehåller information om var klippet ska utföras. I klippet uppstår en mutation när cellens reparationssystem lagar skadan. CRISPR står för <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> och förlagan till tekniken finns som ett försvarssystem mot virus hos bakterier och arkeer.
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	Processen när en vild djur- eller växtart förändras från en vild form till en form anpassad till att leva mer eller mindre beroende av människan. Husdjur och odlade grödor är domesticerade. Begreppet härstammar från det latinska ordet <i>domus</i> som betyder hem eller hushåll.
EMA	EU:s läkemedelsmyndighet. Eng. <i>European Medicines Agency</i> .
Efsa	Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet. Eng. <i>European Food Safety Authority</i> .
Embryo	Det tidigaste stadiet i ett djurs eller en växts utveckling.
Endonukleaser	En typ av enzymer t.ex. Cas9 som kan klippa upp DNA-strängarna.
Enzymer	Proteiner som katalyserar kemiska reaktioner.

Ord	Förklaring
Eukaryoter	Alla celler eller organismer med en definierad cellkärna. En av de tre stora domänerna av levande organismer dit växter, djur och svampar hör. Till skillnad från prokaryoter (t.ex. bakterier och arkéer) har eukaryoter även komplexa strukturer i cellerna som kallas organeller.
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 27 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.
Exon	De delar av en gen som är kodande och ger instruktioner om vilka aminosyror som ska sättas samman till ett protein, till skillnad från intronerna, som är icke-kodande.
FDA	USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet <i>United States Food and Drug Administration</i> .
Fungicider	Växtskyddsmedel mot svamp.

Ord	Förklaring
Fotosyntes	Den process i växter som drivet av energi från solljus omvandlar koldioxid och vatten till kolhydrater och syre.
Gen	En DNA-sekvens som innehåller information som avläses till ett mRNA (transkription) som förs ut ur cellkärnan och vidare till ribosomerna där informationen används för att tillverka ett protein (translation).
Generaldirektorat	En avdelning inom EU kommissionen som ansvarar för ett eller flera sakområden till exempel hälsa och livsmedelssäkerhet.
Genetiskt modifierad organism (GMO)	I miljöbalken och EU:s lagstiftning definieras en genetiskt modifierad organism som ”en organism i vilken det genetiska materialet har ändrats på ett sådant sätt som inte sker naturligt genom parning eller naturlig rekombination”. Ofta menas dock en organism i vilken nytt DNA introducerats i genomet med hjälp av rekombinant DNA-teknik.
Genetik	Ärftlighetslära.
Genetisk variation	Ett mått på hur genetiskt olika individer är inom en art eller inom en population. I en population med stor genetisk variation förekommer många olika alleler.
Genom	Den totala mängden DNA i en cell. Kallas även arvs massa.
Genomredigering	En genteknik som möjliggör riktade mutationer i genomet. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar och inkluderar till exempel CRISPR/Cas9. Kallas ibland även genredigering eller geneditering.
Genprodukt	Det RNA eller protein som tillverkas från informationen som finns i en gen.

Ord	Förklaring
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 förändras. Ofta rör det sig om att en ny gen förs in i vissa av patientens celler i syfte att den ska kompensera för motsvarande muterad och sjukdomsalstrande gen.
Genuttryck	När en gen avläses (transkriberas) och dess information översätts till ett mRNA säger man att en gen är aktiv och uttrycks. Endast vissa gener uttrycks vid en given tidpunkt i en specifik cell.
Grödor	Odlade växter inom jordbruket.
Guide-RNA	I sammanhanget CRISPR/Cas9, en RNA-molekyl där 20 nukleotider är komplementära och binder till ett specifikt ställe i genomet. Kan designas för att visa var i sekvensen Cas9-enzymet ska klippa. Cas9 bildar ett komplex med guide-RNA.
Hemoglobin	Ett protein i röda blodceller som sköter syrgastransporten.
Herbucid	Växtskyddsmedel mot ogräs.
Heterozygot	Två olika varianter (alleler) av en gen, till skillnad från en homozygot som är två identiska alleler av en gen.
Horisontell genöverföring	Överföring av genetisk information från en organism till en annan på annat sätt än från förälder till avkomma. Medför att gener kan föras över mellan avlagset besläktade organismer, oftast mikroorganismer.

Ord	Förklaring
Immunceller	Vita blodkroppar. Celler med funktioner i immunsvaret.
Immunterapi	Behandling där strategin är att förmå patientens eget immunsystem att mer effektivt bekämpa cancer.
Insekticid	Medel för att bekämpa insektsangrepp.
Invasiv art	En art vars introduktion eller spridning har konstaterats hota eller negativt inverka på den biologiska mångfalden 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.
Kodon	Triplett av nukleotider som översätts med en aminosyra under proteintillverkningen.
Kromosomer	DNA:t i en cell är sammanpackat runt histoner, i strukturer som kallas kromosomer. Antalet kromosomer varierar mellan olika växt- och djurarter, människan har 23 par kromosomer, alltså 46 stycken.
Kvalificerad majoritet	Vissa beslut inom EU kräver en kvalificerad majoritet för att röstas igenom. För att nå det krävs att 55 procent av medlemsstaterna röstar för ett visst förslag och att dessa stater företräder minst 65 procent av EU:s sammanlagda befolkning.

Ord	Förklaring
Kvävebaser	En del av nukleotiderna som bygger upp DNA. De bildar baspar som håller ihop dubbelspiralen som DNA utgörs av. 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.
Lipid nanopartikel	En partikel (fettbubbla) vars storlek i diameter är i storleksordningen nanometer (en miljarddels meter). Den är tillräckligt liten för att ta sig in i celler och kan därför nyttjas som transportör av till exempel läkemedel.
Mikroorganism	Organismer som är osynliga för blotta ögat till exempel bakterier, arkeer, encelliga djur som amöbor och ciliater och encelliga alger.
Mutagenes	Induktion av genetiska förändringar, mutationer, i genomet. Kan utföras med strålning eller mutationsframkallande ämnen vilket ger många mutationer på slumpmässiga ställen i genomet. Riktad mutagenes utförs t.ex. med CRISPR/Cas9 och ger mutationer på specifika ställen i genomet.
Mutationer	Förändringar i DNA-sekvensen. Kan uppstå spontant som ett kopieringsfel vid celldelningen eller induceras av omgivande faktorer som till exempel strålning. Förs vidare till kommande generationer om de uppstår i könsceller, och utgör därmed grunden till genetisk variation. Kan vara gynnsamma, skadliga eller neutrala.
Neo antigen	Nya antigen som bildas av cancerceller till följd av mutationer.
Nukleosid	En organisk molekyl som består av en kvävebas (purin eller pyrimidin) och socker (deoxiribos eller ribos).

Ord	Förklaring
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 nukleinsyror DNA och RNA. Består av en kvävebas, en sockermolekyl och en eller flera fosfatgrupper. Kvävebaserna i DNA är adenin (A), tymin (T), guanin (G) och cytosin (C). I RNA är tymin utbytt mot uracil U. Sockret i DNA är deoxyribos och i RNA ribos.
Oligonukleotid	En kort DNA- eller RNA- sekvens. Syntetiska oligonukleotider används ofta inom genteknik för att binda till komplementära sekvenser.
Organism	En levande varelse med egen ämnesomsättning, till exempel en växt, ett djur eller en bakterie.
Patogen	Sjukdomsframkallande organism t.ex. en bakterie.
Polyploid	En organism där genomet har duplicerats, en eller flera gånger. En sådan organism har multipla uppsättningar av varje kromosom, till skillnad från en diploid organism som har en kopia från vardera föräldern. Potatis har t.ex. fyra uppsättningar av varje kromosom, vete har sex och jordgubbe åtta.
Population	En grupp individer av samma art som finns inom ett visst område vid samma tidpunkt.

Ord	Förklaring
Precisionsförädling	DNA hos grödor ändras på ett precist sätt med tekniker för genomredigering som t.ex. CRISPR/Cas9 i syfte att få fram nya egenskaper. Precisionsavel kan på motsvarande sätt utföras på djur.
Prokaryot	Taxonomisk grupp av encelliga organismer vars cell saknar cellkärna, till skillnad från eukaryoterna. Bakterier och arkéer är de två grupperna prokaryoter.
Protein	Organiska ämnen som består av veckade kedjor av aminosyror.
Promotor	En sekvens framför en gen dit olika proteiner binder till reglerelement och styr en gens aktivitet.
Proteinkodande gen	Gener som beskriver hur aminosyror ska sammankopplas för att ett visst protein ska konstrueras.
Receptor	Ett mottagarprotein på utsidan av, eller inuti, celler som tar emot och vidarebefordrar signaler.
Reglerelement	DNA-sekvenser som transkriptionsfaktorer binder till och påverkar en gens aktivitet.
Rekombinant DNA-teknik	Teknik för att kombinera två olika DNA-sekvenser.
Reproduktion	Fortplantning.
Resistens	Motståndskraft.
Riktade mutationer	Genetiska förändringar som induceras på en specifik plats i en organisms genom med tekniker för genomredigering, t.ex. CRISPR/Cas9.

Ord	Förklaring
RNA	Förkortning av ribonukleinsyra (eng. <i>ribonucleic acid</i>). Den molekyl som bl.a. levererar informationen som finns i DNA till proteintillverkningen, då kallas den <i>messenger</i> RNA (mRNA). Det finns andra RNA som har andra funktioner t.ex. mikro-RNA.
RNA-interferens (RNAi)	Biologisk process där en RNA-molekyl binder till ett mRNA så att det inte kan läsas av och inget protein bildas. RNAi är ett sätt att "tysta" gener utan att påverka DNA-sekvensen.
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.
Sekvensbestämning	Vid sekvensbestämning tar man reda på vilka nukleotider som finns i en DNA- eller RNA-molekyl, eller ett helt genom, 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	Ospecificerade celler som ger upphov till kroppens alla specialiserade celler.
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 för godkännande och registrering av en sort är Jordbruksverket.
Stapelföda	Föda som ligger till grund för den daglig kosten. Varierar mellan olika länder och regioner.

Ord	Förklaring
TALEN	Förkortning av <i>Transcription activator-like effector nucleases, enzyme</i> som fungerar som en Teknik för genomredigering, det vill säga kan designas för att klyva DNA i en specifik sekvens och inducera en mutation.
T-celler	En typ av vita blodkroppar (immunceller) som ingår i immunsvaret.
Teknikneutral biosäkerhetslagstiftning	Innebär att det är en produkts egenskaper och dess potentiella risk för människors och djurs hälsa och för miljön som står i fokus och inte den teknik 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 introducerats i organismen modifierats med kommer från en annan, icke korsningsbar, art.
Transposon	Mobilt genetiskt element i genomet. Utgör ofta en stor andel av genomet hos eukaryoter, och bildar långa sekvenser av repetitivt DNA.
Virusvektor	Ett genetiskt modifierat virus som fungerar som transportörer av DNA vid t.ex. genterapi in i celler. Har modifierats genetiskt så att de inte kan föröka sig. Kallas även virala vektorer.
Växtförädling	Förändring av växter för att utveckla en ny sort med för människan gynnsamma egenskaper, för användning inom jordbruk, trädgård eller skogsbruk. Motsvarar avel på djur.
Växtskyddsmedel	Används för att skydda grödor från till exempel patogener, skadegörande insekter och ogräs. Herbicider, insekticider och fungicider är växtskyddsmedel.

Ord	Förklaring
Xenotransplantation	Transplantation över artgränser.

Referenser

1. FAO. *Gene Editing and Agrifood Systems*. (FAO, Rome, Italy, 2022). doi:10.4060/cc3579en.
2. EC study on new genomic techniques.
https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/cc-study-new-genomic-techniques_en.
3. 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, Cham, 2023). doi:10.1007/978-3-031-15703-5_40.
4. 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, Cham, 2023). doi:10.1007/978-3-031-15703-5_44.
5. *Case Studies of the Use of Agricultural Biotechnologies to Meet the Needs of Smallholders in Developing Countries*. (FAO, 2023). doi:10.4060/cc8940en.
6. Latin America: a biotech laboratory and world champion in GMOs and gene editing. *Alliance for Science*
<https://allianceforscience.org/blog/2023/02/latin-america-a-biotech-laboratory-and-world-champion-in-gmos-and-gene-editing/>.
7. Nesathurai, A. Viewpoint: Why leftist GMO rejectionists should take notice of Cuba’s emergence as biomedicine and ag-biotech innovator. *Genetic Literacy Project*
<https://geneticliteracyproject.org/2023/01/31/viewpoint-why-leftist-gmo-rejectionists-should-take-notice-of-cubas-emergence-as-biomedicine-and-ag-biotech-innovator/> (2023).
8. Global GM Crop Area. (2023).
9. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2019 - ISAAA Brief 55-2019 | ISAAA.org.
<https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/55/default.asp>.
10. USDA ERS - Recent Trends in GE Adoption.
<https://www.ers.usda.gov/data-products/adoption-of-genetically-engineered-crops-in-the-u-s/recent-trends-in-ge-adoption/>.
11. Authority (EFSA), E. F. S., Messéan, A., Álvarez, F., Devos, Y. & Camargo, A. M. Assessment of the 2021 post-market environmental monitoring report on the cultivation of genetically modified maize MON 810 in the EU. *EFSA J.* **21**, e8411 (2023).
12. USDA APHIS | APHIS Issues Regulatory Status Review Response: Bayer CropScience Corn.
https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/SA_By_Date/SA-2023/rsr-reg-status.
13. Taylor, M. US finds Bayer’s genetically modified corn can be safely grown — but there’s a big catch. *The Cool Down*
<https://www.thecooldown.com/green-tech/short-corn-genetically-modified-usda-bayer/> (2024).

14. How shrinking corn could help farmers—and the environment. <https://www.science.org/content/article/shrinking-corn-help-farmers-environment>.
15. González, F. G. *et al.* Field-grown transgenic wheat expressing the sunflower gene HaHB4 significantly outyields the wild type. *J. Exp. Bot.* **70**, 1669–1681 (2019).
16. HB4 Wheat| GM Approval Database- ISAAA.org. <https://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=574&Event=HB4%20Wheat>.
17. Market Watchers Project Bumper Harvests with GM Maize and Soybeans Approvals in China. *Crop Biotech Update* <https://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=20561>.
18. China corn breeders ready for doubling of GMO planting in 2024 - sources. *CNA* <https://www.channelnewsasia.com/business/china-corn-breeders-ready-doubling-gmo-planting-2024-sources-3991481>.
19. Risa, M. Olje fra GM-raps godkjent. *Bioteknologirådet* <https://www.bioteknologiradet.no/2023/09/olje-fra-gm-raps-godkjent/> (2023).
20. GEAC. <http://www.geacindia.gov.in/approved-products.aspx>.
21. Basu, M. Disease-resistant potatoes, fortified bananas — 2 more GM crops get govt nod, trials this year. *ThePrint* <https://theprint.in/india/disease-resistant-potatoes-fortified-bananas-2-more-gm-crops-get-govt-nod-trials-this-year/1469509/> (2023).
22. SC Issues Writ of Kalikasan on Genetically Modified Rice and Eggplant Products – Supreme Court of the Philippines. <https://sc.judiciary.gov.ph/sc-issues-writ-of-kalikasan-on-genetically-modified-rice-and-eggplant-products/>.
23. Malusog Rice harvested | PRRI. *Philippine Rice Research Institute* <https://www.philrice.gov.ph/malusog-rice-harvested/> (2022).
24. The science behind Golden Rice. http://goldenrice.org/Content2-How/how1_sci.php.
25. Golden Rice. *International Rice Research Institute* <https://www.irri.org/golden-rice> (2018).
26. Vitamin A deficiency. <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/vitamin-a-deficiency>.
27. The seeds have germinated. <https://ethz.ch/en/news-and-events/eth-news/news/2022/11/the-seeds-have-germinated.html>.
28. Fern proteins fight crop pests, could usher in potent new insecticides. <https://www.science.org/content/article/fern-proteins-fight-crop-pests-could-usher-potent-new-insecticides>.
29. Wei, J.-Z. *et al.* Novel insecticidal proteins from ferns resemble insecticidal proteins from *Bacillus thuringiensis*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **120**, e2306177120 (2023).
30. Kourelis, J., Marchal, C., Posbeyikian, A., Harant, A. & Kamoun, S. NLR immune receptor–nanobody fusions confer plant disease resistance. *Science* **379**, 934–939 (2023).
31. Alpaca-derived antibodies could protect plants from disease. <https://www.science.org/content/article/alpaca-derived-antibodies-protect-plants-disease>.
32. Pikobodies: A new hope for made-to-order plant disease resistance. *The Sainsbury Laboratory* <https://www.tsl.ac.uk/news/pikobodies-a-new-hope-for-made-to-order-plant-disease-resistance> (2023).

33. 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. *Front. Genome Ed.* **4**, (2022).
34. 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, Cham, 2022). doi:10.1007/978-3-031-08072-2_17.
35. Buchholzer, M. & Frommer, W. B. An increasing number of countries regulate genome editing in crops. *New Phytol.* **237**, 12–15 (2023).
36. Sprink, T., Wilhelm, R. & Hartung, F. Genome editing around the globe: An update on policies and perceptions. *Plant Physiol.* kiac359 (2022) doi:10.1093/plphys/kiac359.
37. Genteknikens utveckling 2022 – Gentekniknämnden. <https://www.genteknik.se/rapporter/genteknikens-utveckling/genteknikens-utveckling-2022/>.
38. Genetic Technology (Precision Breeding) Act 2023. <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2023/6/contents/enacted>.
39. miljødepartementet, K. NOU 2023: 18. *Regjeringen.no* <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nou-2023-18/id2982905/> (2023).
40. Rusnak, P. Latest Breakthrough on USDA Exemption of Gene-Edited Crops. *Growing Produce* <https://www.growingproduce.com/fruits/apples-pears/latest-breakthrough-on-usda-exemption-of-gene-edited-crops/> (2024).
41. USDA APHIS | Confirmation Letters. <https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/regulatory-processes/confirmations/responses/cr-table>.
42. Japan Gives Green Light to Genome Edited Waxy Corn Product.
43. 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. *Front. Plant Sci.* **10**, (2020).
44. CRISPR-edited potato made in Latin America | Agro-Bio. <https://agrobio.org/noticias/papa-editada-con-crispr-hecha-en-latinoamerica>.
45. A banana that doesn't go bad so fast approved by the Philippines. *Freethink* <https://www.freethink.com/science/anti-browning-banana> (2023).
46. GEiGS Technology from Tropic Biosciences. *GEiGS* <https://www.geigs.com/>.
47. Karlsson, M., Sundström, J., Berlin, A. & Andreasson, E. *Möjliga tillämpningar av nya genomiska tekniker inom integrerat växtskydd*. <https://res.slu.se/id/publ/122346> (2023) doi:10.54612/a.3n00ebeumo.
48. Sha, G. *et al.* Genome editing of a rice CDP-DAG synthase confers multipathogen resistance. *Nature* **618**, 1017–1023 (2023).
49. PhD, J. L. CRISPR'd Rice Resistant to Major Fungal Pest. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News* <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/crisprd-rice-resistant-to-major-fungal-pest/> (2023).
50. Li, X. Genome editing to enhance broad-spectrum disease resistance in rice without compromising yield. *Plantae* <https://plantae.org/genome->

- [editing-to-enhance-broad-spectrum-disease-resistance-in-rice-without-compromising-yield/](#) (2023).
51. Djennane, S. *et al.* Reduced susceptibility to downy mildew in grapevine plants edited for VvDMR6-1. *J. Exp. Bot.* erad487 (2023) doi:10.1093/jxb/erad487.
 52. Giacomelli, L. *et al.* Simultaneous editing of two DMR6 genes in grapevine results in reduced susceptibility to downy mildew. *Front. Plant Sci.* **14**, (2023).
 53. Pirrello, C. *et al.* Past, present, and future of genetic strategies to control tolerance to the main fungal and oomycete pathogens of grapevine. *J. Exp. Bot.* **74**, 1309–1330 (2023).
 54. Gabay, G. *et al.* Dosage differences in 12-OXOPHYTODIENOATE REDUCTASE genes modulate wheat root growth. *Nat. Commun.* **14**, 539 (2023).
 55. Davis, U. C. Scientists unlock key to drought-resistant wheat plants with longer roots. <https://phys.org/news/2023-02-scientists-key-drought-resistant-wheat-longer.html>.
 56. Beyene, G. *et al.* CRISPR/Cas9-mediated tetra-allelic mutation of the ‘Green Revolution’ SEMIDWARF-1 (SD-1) gene confers lodging resistance in tef (*Eragrostis tef*). *Plant Biotechnol. J.* **20**, 1716–1729 (2022).
 57. USDA Clears Danforth Center’s Genome Edited Teff. *Danforth Plant Science Center* <https://www.danforthcenter.org/news/usda-clears-danforth-centers-genome-edited-teff/>.
 58. McNelly, R. Engineering wheat to reduce the immunoreactivity of gluten. *Plantae* <https://plantae.org/engineering-wheat-to-reduce-the-immunoreactivity-of-gluten/> (2023).
 59. Yu, Z. *et al.* CRISPR-based editing of the ω - and γ -gliadin gene clusters reduces wheat immunoreactivity without affecting grain protein quality. *Plant Biotechnol. J.* **n/a**,
 60. Gomez, M. A. *et al.* CRISPR-Cas9-mediated knockout of CYP79D1 and CYP79D2 in cassava attenuates toxic cyanogen production. *Front. Plant Sci.* **13**, (2023).
 61. Gustafsson, C., Willforss, J., Lopes-Pinto, F., Ortiz, R. & Geleta, M. Identification of genes regulating traits targeted for domestication of field cress (*Lepidium campestre*) as a biennial and perennial oilseed crop. *BMC Genet.* **19**, 36 (2018).
 62. Sandgrind, S. *et al.* Improved fatty acid composition of field cress (*Lepidium campestre*) by CRISPR/Cas9-mediated genome editing. *Front. Plant Sci.* **14**, (2023).
 63. Multiplex CRISPR editing of wood for sustainable fiber production | Science. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.add4514>.
 64. Genetically edited wood could make paper more sustainable. <https://www.science.org/content/article/genetically-edited-wood-could-make-paper-more-sustainable>.
 65. Idoko-Akoh, A. *et al.* Creating resistance to avian influenza infection through genome editing of the ANP32 gene family. *Nat. Commun.* **14**, 6136 (2023).
 66. Vansandt, L. M. *et al.* Durable contraception in the female domestic cat using viral-vectored delivery of a feline anti-Müllerian hormone transgene. *Nat. Commun.* **14**, 3140 (2023).
 67. Mi, J. *et al.* High-strength and ultra-tough whole spider silk fibers spun from transgenic silkworms. *Matter* **6**, 3661–3683 (2023).

68. In a first, genetically modified silkworms produced pure spider silk. <https://www.sciencenews.org/article/first-genetically-modified-silkworms-spider-silk> (2023).
69. Florida Keys Mosquito Control District-Oxitec Mosquito Project Reaches Successful Conclusion of Mosquito Release Phase of Project in the Florida Keys. *Oxitec* <https://www.oxitec.com/en/news/pilotseason3-concludes-fl> (2023).
70. Burkard, C. *et al.* Pigs Lacking the Scavenger Receptor Cysteine-Rich Domain 5 of CD163 Are Resistant to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus 1 Infection. *J. Virol.* **92**, 10.1128/jvi.00415-18 (2018).
71. Ann, S. Colombia is First Country to Issue Positive Regulatory Determination for PIC's PRRS-Resistant Pig. *PIC* <https://www.pic.com/colombia-is-first-country-to-issue-positive-regulatory-determination-for-pics-prrs-resistant-pig/> (2023).
72. Hemgenix | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix>.
73. Some deaf children in China can hear after gene therapy treatment. *MIT Technology Review* <https://www.technologyreview.com/2023/10/27/1082551/gene-treatment-deaf-children-hearing-china/>.
74. Granit, V. *et al.* Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol.* **22**, 578–590 (2023).
75. Research, C. for B. E. and. FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies. *FDA* (2023).
76. Vertex and CRISPR Therapeutics Announce Authorization of the First... *CRISPR Therapeutics* <https://crisprtx.com/about-us/press-releases-and-presentations/vertex-and-crispr-therapeutics-announce-authorization-of-the-first-crispr-cas9-gene-edited-therapy-casgevy-exagamglogene-autotemcel-by-the-united-kingdom-mhra-for-the-treatment-of-sickle-cell-disease-and-transfusi>.
77. MHRA authorises world-first gene therapy that aims to cure sickle-cell disease and transfusion-dependent β -thalassemia. *GOV.UK* <https://www.gov.uk/government/news/mhra-authorises-world-first-gene-therapy-that-aims-to-cure-sickle-cell-disease-and-transfusion-dependent-thalassemia>.
78. Frangoul, H. *et al.* CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N. Engl. J. Med.* **384**, 252–260 (2021).
79. Intellia Presents New Interim Data from the Ongoing Phase 1 Study of NTLA-2001 at the 4th International ATTR Amyloidosis Meeting - Intellia Therapeutics. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-presents-new-interim-data-ongoing-phase-1-study-ntla>.
80. Intellia Therapeutics Announces New Positive Clinical Data from Phase 1 Study of NTLA-2002, an Investigational In Vivo CRISPR Genome Editing Treatment for Hereditary Angioedema (HAE) - Intellia Therapeutics. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-announces-new-positive-clinical-data-phase>.
81. Verve Therapeutics Announces Interim Data for VERVE-101 Demonstrating First Human Proof-of-Concept for In Vivo Base Editing with Dose-Dependent Reductions in LDL-C and Blood PCSK9 Protein in

- Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia | Verve Therapeutics. <https://ir.vervetx.com/news-releases/news-release-details/verve-therapeutics-announces-interim-data-verve-101/>.
82. *Redigering av det mänskliga genomet: somatisk och ärftlig*. (Statens medicinsk-etiska råd, Stockholm, 2022).
 83. Mayer, K. Warnings to Avoid Using CRISPR-Cas9 on Human Embryos Reinforced by New Findings. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News* <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/warnings-to-avoid-using-crispr-cas9-on-human-embryos-reinforced-by-new-findings/> (2023).
 84. Mohiuddin, M. M. *et al.* Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. *The Lancet* **402**, 397–410 (2023).
 85. Reardon, S. First pig-to-human heart transplant: what can scientists learn? *Nature* **601**, 305–306 (2022).
 86. Wang, J. *et al.* Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell* **30**, 1235–1245.e6 (2023).
 87. Vignieri, S. Zoonomia. *Science* **380**, 356–357 (2023).
 88. Zoonomia. <https://zoonomiaproject.org/>.
 89. UK Biobank releases half a million whole-genome sequences for biomedical research. <https://doi.org/10.1126/science.zyhtj1t> (2023).
 90. Rhie, A. *et al.* The complete sequence of a human Y chromosome. *Nature* **621**, 344–354 (2023).
 91. Hallast, P. *et al.* Assembly of 43 human Y chromosomes reveals extensive complexity and variation. *Nature* **621**, 355–364 (2023).
 92. Forsberg, L. A. *et al.* Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer. *Nat. Genet.* **46**, 624–628 (2014).
 93. Jayakodi, M. *et al.* The giant diploid faba genome unlocks variation in a global protein crop. *Nature* **615**, 652–659 (2023).
 94. von Wettberg, E. J. B. & Guerra-Garcia, A. Huge broad-bean genome could improve yields of an underused crop. *Nature* **615**, 587–588 (2023).
 95. Mer pengar till grönt protein. *SLU.SE* <https://www.slu.se/ew-nyheter/2023/11/mer-pengar-till-gront-protein2/>.
 96. Unit, B. Digital sequence information on genetic resources. <https://www.cbd.int/dsi-gr/> (2023).
 97. Genetics group slams company for using its data to screen embryos' genomes. <https://doi.org/10.1126/science.zrxw8mv> (2023).
 98. Chattopadhyay, S. *et al.* Weaponized genomics: potential threats to international and human security. *Nat. Rev. Genet.* 1–2 (2023) doi:10.1038/s41576-023-00677-8.
 99. Madison, B. B. *et al.* Cas-CLOVER is a novel high-fidelity nuclease for safe and robust generation of TSCM-enriched allogeneic CAR-T cells. *Mol. Ther. - Nucleic Acids* **29**, 979–995 (2022).
 100. Samuel, E. Study unveils Cas-CLOVER as a highly efficient genome editing technology in banana. *IITA* <http://www.iita.org/news-item/study-unveils-cas-clover-as-a-highly-efficient-genome-editing-technology-in-banana/>
 101. Tripathi, L., Ntui, V. O., Tripathi, J. N., Norman, D. & Crawford, J. A new and novel high-fidelity genome editing tool for banana using Cas-CLOVER. *Plant Biotechnol. J.* **21**, 1731–1733 (2023).

102. Sun, C. *et al.* Precise integration of large DNA sequences in plant genomes using PrimeRoot editors. *Nat. Biotechnol.* 1–12 (2023) doi:10.1038/s41587-023-01769-w.
103. Scienmag. Researchers develop new tools for precise large DNA insertions. *SCIENMAG: Latest Science and Health News* <https://scienmag.com/researchers-develop-new-tools-for-precise-large-dna-insertions/> (2023).
104. Isabel. Breakthrough in plant breeding: Grafting and mobile CRISPR for genome editing in plants. *The Global Plant Council* <https://globalplantcouncil.org/breakthrough-in-plant-breeding-grafting-and-mobile-crispr-for-genome-editing-in-plants/> (2023).
105. Yang, L., Machin, F., Wang, S., Saplaoura, E. & Kragler, F. Heritable transgene-free genome editing in plants by grafting of wild-type shoots to transgenic donor rootstocks. *Nat. Biotechnol.* 1–10 (2023) doi:10.1038/s41587-022-01585-8.
106. Saito, M. *et al.* Fanzor is a eukaryotic programmable RNA-guided endonuclease. *Nature* **620**, 660–668 (2023).
107. Tomita, A. *et al.* Inducing multiple nicks promotes interhomolog homologous recombination to correct heterozygous mutations in somatic cells. *Nat. Commun.* **14**, 5607 (2023).
108. Synthetic yeast project unveils cells with 50% artificial DNA. <https://doi.org/10.1126/science.adm8411> (2023).
109. Alamos, S. & Shih, P. M. Synthetic gene circuits take root. *Science* **377**, 711–712 (2022).
110. Brophy, J. A. N. *et al.* Synthetic genetic circuits as a means of reprogramming plant roots. *Science* **377**, 747–751 (2022).
111. Scientists engineer the first light-powered yeast. <https://doi.org/10.1126/science.adi3257> (2023).
112. Nyerges, A. *et al.* A swapped genetic code prevents viral infections and gene transfer. *Nature* **615**, 720–727 (2023).
113. Robertson, W. E. *et al.* Sense codon reassignment enables viral resistance and encoded polymer synthesis. *Science* **372**, 1057–1062 (2021).
114. Eisenstein, M. AI-enhanced protein design makes proteins that have never existed. *Nat. Biotechnol.* **41**, 303–305 (2023).
115. Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. & Weissman, D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity* **23**, 165–175 (2005).
116. Karikó, K. *et al.* Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and Biological Stability. *Mol. Ther.* **16**, 1833–1840 (2008).
117. Rojas, L. A. *et al.* Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* **618**, 144–150 (2023).
118. mRNA vaccines may make unintended proteins, but there’s no evidence of harm. <https://doi.org/10.1126/science.z60ty3k> (2023).
119. Mulrone, T. E. *et al.* N1-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting. *Nature* (2023) doi:10.1038/s41586-023-06800-3.
120. Wave Life Sciences Announces Submission of First Clinical Trial Application for WVE-006, the First-ever RNA Editing Clinical Candidate, and Plans for Upcoming Virtual “R&D Day” - Wave Life Sciences. <https://ir.wavelifesciences.com/news-releases/news-release-details/wave-life-sciences-announces-submission-first-clinical-trial>.

121. HuidaGene Therapeutics Announces First Patient Dosed Of The World's First Novel CRISPR/Cas13 RNA-Editing Therapy HG202 For Neovascular Age-related Macular Degeneration-Press release-HUIDAGENE. <https://www.huidagene.com/new/news/43>.
122. Kalyandurg, P. B. *et al.* Spray-Induced Gene Silencing as a Potential Tool to Control Potato Late Blight Disease. *Phytopathology*® **111**, 2168–2175 (2021).
123. EPA Registers Novel Pesticide Technology for Potato Crops. *Pest Management Office* <https://pestmanagement.rutgers.edu/epa-registers-novel-pesticide-technology-for-potato-crops/> (2023).
124. Khaipho-Burch, M. *et al.* Genetic modification can improve crop yields—but stop overselling it. *Nature* **621**, 470–473 (2023).
125. Roper, J. *et al.* Repercussions of politicized regulation exemplified by compulsory new TC1507-maize 90-day rat feeding study. *J. Regul. Sci.* **10**, 1–30 (2022).
126. GMO applications: overview and procedure | EFSA. <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/gmo>.
127. Pricing innovation out of EU. *CropLife Europe* <https://croplifeeurope.eu/resources/pricing-innovation-out-of-eu/>.
128. The EU's GM crop conundrum. *EMBO Rep.* **23**, e54529 (2022).
129. 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/>.
130. Genetically Modified Food and Feed and Environmental Risk - European Commission. https://food.ec.europa.eu/horizontal-topics/committees/paff-committees/genetically-modified-food-and-feed-and-environmental-risk_en.
131. Baltimore, D. Paul Berg (1926–2023). *Science* **379**, 1095–1095 (2023).
132. Morris, S. H. & Spillane, C. EU GM Crop Regulation: A Road to Resolution or a Regulatory Roundabout? *Eur. J. Risk Regul.* **1**, 359–369 (2010).
133. Consolidated presentation of the joint Scientific Opinion of the GMO and BIOHAZ Panels on the "Use of Antibiotic Resistance Genes as Marker Genes in Genetically Modified Plants" and the Scientific Opinion of the GMO Paneln "Consequences of the Opinion of the Use of Antibiotic Resistance Genes as Marker Genes in Genetically Modified Plants on Previous EFSA Assessments of Individual GM Plants" | EFSA. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1108> (2009).
134. Jinek, M. *et al.* A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science* **337**, 816–821 (2012).
135. *Confédération Paysanne and Others v Premier Ministre and Ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de La Forêt.* (2018).
136. New techniques in biotechnology. https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology_en.
137. Future of EU rules on plant and forest reproductive material - European Commission. https://food.ec.europa.eu/plants/plant-reproductive-material/legislation/future-eu-rules-plant-and-forest-reproductive-material_en.
138. Parliament, E. Plants produced by certain new genomic techniques | Legislative Train Schedule. *European Parliament*

- <https://www.europarl.europa.eu/legislative-train/theme-a-european-green-deal/file-plants-produced-by-certain-new-genomic-techniques>.
139. Procedure File: 2023/0226(COD) | Legislative Observatory | European Parliament.
[https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2023/0226\(COD\)](https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2023/0226(COD)).
140. Agriculture and Fisheries Council, 10-11 December 2023.
<https://www.consilium.europa.eu/en/meetings/agrifish/2023/12/10-11/> (2023).
141. Part B notifications (experimental releases) – GM Plants.
https://webgate.ec.europa.eu/fip/GMO_Registers/GMO_Part_B_Plants.php.
142. L'esordio delle Tea.
<https://agronotizie.imagelinenetwork.com/agricoltura-economia-politica/2023/06/01/l-esordio-delle-tea/79371>.
143. Amylopektinpotatisen Amflora – Gentekniknämnden.
<https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/vaxter/genmodifierade-grodor/starkelsepotatis/>.
144. Basnet, S. K., Ghosh, R. K., Eriksson, M. & Lagerkvist, C.-J. The distortion in the EU feed market due to import constraints on genetically modified soy. *Agric. Food Econ.* **11**, 50 (2023).
145. feednavigator.com. Record high soybean output forecast for Europe: 11.5 million tons. *feednavigator.com*
<https://www.feednavigator.com/Article/2023/09/01/Record-high-soybean-output-forecast-for-Europe> (2023).
146. DN Debatt. ”EU-domslutet om genteknik hotar nödvändig växtforskning”. *DN.SE* <https://www.dn.se/debatt/eu-domslutet-om-genteknik-hotar-nodvandig-vaxtforskning/> (2018).
147. Forskningsbarometern 2023. <https://www.vr.se/analys/rapporter/vara-rapporter/2023-11-30-forskningsbarometern-2023.html>.
148. Centre, J. R. *et al.* *New Plant Breeding Techniques – State-of-the-Art and Prospects for Commercial Development*. (Publications Office, 2011). doi:doi/10.2791/60346.
149. Rachel. Britain set to be global hub for precision breeding. *Agri-TechE*
<https://www.agri-tech-e.co.uk/britain-set-to-be-global-hub-for-precision-breeding/> (2023).