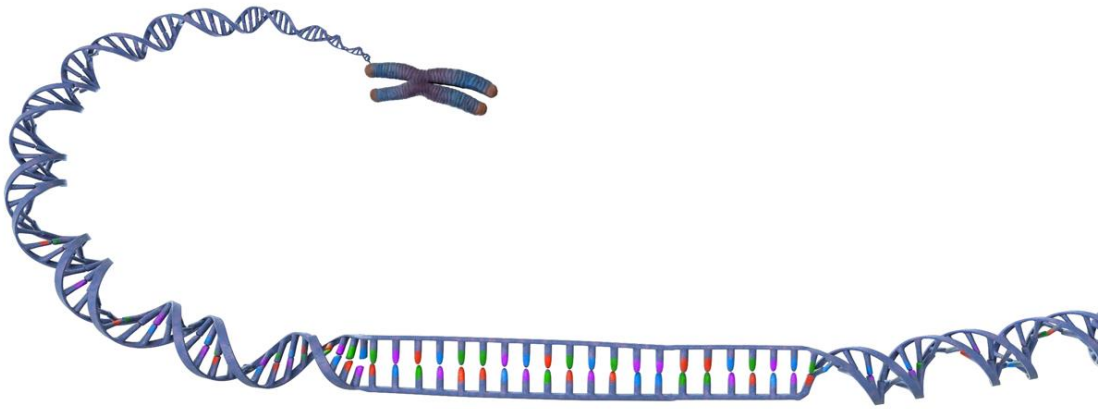
Genteknikknämnden
The Swedish Gene Technology Advisory Board

Genteknikens utveckling 2016



Copyright illustrationer: Gunilla Elam (framsida, figurer 1, 4–10),
Genteknikkämnden (figurer 2–3). Copyright logotyp: Genteknikkämnden.

Genteknikkämnden, Karolinska Institutet Science Park, Fogdevreten 2A,
171 65 Solna. Informationsskrift publicerad i elektronisk form som pdf på nätet.
Vårt diarienummer: 001/2017-3.1.1.

Om du vill referera till *Genteknikens utveckling 2016* skriver du:
Genteknikkämnden. (2017). *Genteknikens utveckling 2016*.

Inledning

Genteknikmnden ska i samband med årsredovisningen lämna en översiktlig beskrivning av utvecklingen inom genteknikområdet under det senaste räkenskapsåret. Referaten bygger på vetenskapliga artiklar publicerade i internationella tidskrifter, men här finns också referat som rör till exempel lagstiftning och patent. Samtliga nummer av inflytelserika och breda tidskrifter som *Nature* och *Science* och mer specialiserade tidskrifter som *Nature Biotechnology* och *Plant Biotechnology Journal* har gåtts igenom. Via dessa tidskrifter och nyhetssajter, som till exempel *Science Daily*, har artiklar i andra tidskrifter plockats upp.

Under 2016 har gensaxarna fortsatt sitt segertåg. De har använts för att göra kor hornlösa och laxar sterila, gurkor motståndskraftiga mot virus och majs torktålig. En av dessa genomredigeringstekniker som fått extra mycket uppmärksamhet är CRISPR/Cas9. Det pågår för tillfället en patenttvist om vem som äger rätten till tekniken. Tvisten väntas avgöras under 2017. CRISPR/Cas9 har för första gången använts vid kliniska försök för att behandla cancer. Det rör sig om en form av immunterapi där patientens immunceller eller donerade celler modifieras på olika sätt för att bland annat ge dem förmågan att söka upp och oskadliggöra cancerceller. Flera lyckade försök med genmodifierade immunceller har genomförts under året, men det har också inträffat dödsfall.

Om genomredigeringstekniker leder till en genetiskt modifierad organism som ska regleras eller inte har diskuterats inom EU i snart 10 år. Under hösten begärde Frankrikes högsta administrativa domstol ett förhandsavgörande av EU-domstolen som rör frågan om teknikernas rättsliga hemvist. I USA har Jordbruksdepartementet meddelat att en champinjon, en majs och en potatis som tagits fram med hjälp av olika gensaxar inte är reglerade produkter.

Enligt *New Hope Fertility Clinic* i USA har ett barn fötts efter en mitokondriedonation. I Storbritannien beslutades det att i vissa fall tillåta donation av mitokondrier till blivande mödrar. En ny vaccinkandidat mot ebolaviruset har visat på mycket positiva resultat. Myndigheterna i både USA och i EU har gett företaget som tillverkar vaccinet ett snabbspår för marknadsgodkännande.

I november presenterade företaget Adidas en biologiskt nedbrytbar sportsko vars material består av spindeltråd tillverkad av genetiskt modifierade bakterier.

Genteknikmnden, februari 2017

Innehållsförteckning

1 Mikroorganismer 7

1.1 Mikrobiom 7

1.1.1 Mikrobiomens sammansättning i magen och tarmarna påverkar organismen 8

1.1.2 Mikroorganismerna som påverkar drycken 9

1.1.3 Träden påverkar sammansättningen av mikroorganismer 10

1.2 Genmodifierade bakterier producerar spindeltråd till nedbrytbara skor 10

2 Djur 11

2.1 Gendrivare 11

2.1.1 Kontrollera myggor med hjälp av gendrivare 11

2.1.2 Kommitté utvärderar användningen av gendrivare 12

2.1.3 Uppmaning till försiktighet rörande gendrivare 14

2.2 Genomredigerade djur 14

2.2.1 Hornlösa mjölkkor med hjälp av genomredigering 14

2.2.2 Fler och längre kashmirfibrer med hjälp av CRISPR/Cas9 15

2.2.3 Sterila atlantlaxar med hjälp av CRISPR/Cas9 15

3 Människan och medicinen 19

3.1 Syntetisera den mänskliga arvsmassan 19

3.2 Immunterapi vid behandling av cancer 19

3.2.1 Kliniska försök för behandling av blodcancer 20

3.2.2 Kliniska försök där CRISPR/Cas9 använts på T-celler 20

3.2.3 Universella CAR-T-celler och CAR-T-celler mot solida tumörer 20

3.2.4 CAR-T-celler levererar det protein som saknas 21

3.2.5 Dödsfall efter immunterapibehandling 21

3.3 Genterapi och mitokondriedonation 22

3.3.1 En ätbar strömbrytare vid genterapi 22

3.3.2 Genterapi mot immunbristsjukdom godkänd inom EU 23

3.3.3 Genterapi för behandling av blödarsjuka 24

3.3.4 Genterapi för behandling av ögonsjukdom 24

3.3.5 CRISPR/Cas9 för behandling av blodbristsjukdomar 26
3.3.6 Barn har fötts efter mitokondriedonation 26
3.4 Genomredigerade humana embryon 28
3.5 Cellgifter inkapslade i DNA lurar resistenta cancerceller 28
3.6 Från stamceller till musägg i en petriskål 29
3.7 Positiva resultat från försök med ebolavaccin 30
3.8 Allmänheten hjälper forskare lokalisera proteiner via online-spel 30
3.9 Granskad forskningsstudie fälld för oredlighet i forskning 31
4 Växter 33
4.1 Genetiskt modifierade växter 33
4.1.1 Effektivare fotosyntes och högre skörd 33
4.1.2 Ökad transport av kväve ger ökad sojabönsskörd 34
4.1.3 Gen från ätlig ormbunke ger bomull resistens mot vita flygare 34
4.1.4 Insektsresistent aubergine 35
4.1.5 Modifiering av växtprotein gör att växten känner igen angrepp från flera patogener 35
4.1.6 2Blades Foundation – från labbänken till åkern 36
4.1.7 Genetiskt modifierad fruktsallad? Rosa ananas, lila lime och svamptålig och hållbar banan 37
4.1.8 Antalet företag och institut som använder genmodifiering som ett redskap i växtförädlingen ökar 38
4.1.9 Frågeställningar som rör genetiskt modifierade grödor och deras utsläppande på marknaden 38
4.1.10 Analys av bekämpningsmedelsanvändningen vid odling av genetiskt modifierade grödor 39
4.2 Genomredigerade växter 40
4.2.1 Grönt ljus i USA för genomredigerade trädgårdschampinjoner, majs och potatis 41
4.2.2 Monsanto skriver licensavtal om gensaxar 42
4.2.3 Potatis med förändrad stärkelsekvalité och potatis som klarar kylförvaring bättre 42
4.2.4 Torktåligare majs med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 43

4.2.5 Genomredigerade tomater 44
4.2.6 Plantor utan pollen med hjälp av meganukleaser 45
4.2.7 Andra växter som genomredigerats 45
5 Lagstiftningsfrågor och samhället 47
5.1 Fransk domstol begär förhandsavgörande från EU-domstolen 47
5.2 Hanteringen av genetiskt modifierade livsmedel och foder kritiseras av ombudsmannen 48
5.3 Begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade växter 48
5.4 Jordbruksverket granskade riskbedömning av genetiskt modifierade växter och växtprodukter 49
5.5 Nagoyaprotokollet genomförs i svensk lagstiftning 49
5.6 USA inför märkning av genmodifierade livsmedel 51
5.7 Patentstrid om gensaxen CRISPR/Cas9 51
6 Sekvensbestämda arvsmassor och analyser av proteiner och metaboliter 53
6.1 Om sekvensbestämning 53
6.1.1 Sekvensbestämning av prickig dvärgmal 53
6.1.2 Ålgräs, den första marina växten att bli sekvensbestämd 55
6.1.3 Transposoner orsakar dvärgväxt hos kejsarvinda 55
6.1.4 Mitokondrier sekvensbestämda hos kvastormbunkar 55
7 Ordlista 57
8 Referenser 63

1 Mikroorganismer

1.1 Mikrobiom

Mikroorganismer är organismer som är osynliga för blotta ögat. Till mikroorganismerna räknas bakterier, amöbor, vissa svampar och vissa alger.[1] I EU:s lagstiftning[i] inkluderas även virus, viroider och cellkulturer av djur och växter i begreppet mikroorganism.[2] I denna rapport används vanligen den förstnämnda definitionen och inte definitionen i lagstiftningen.

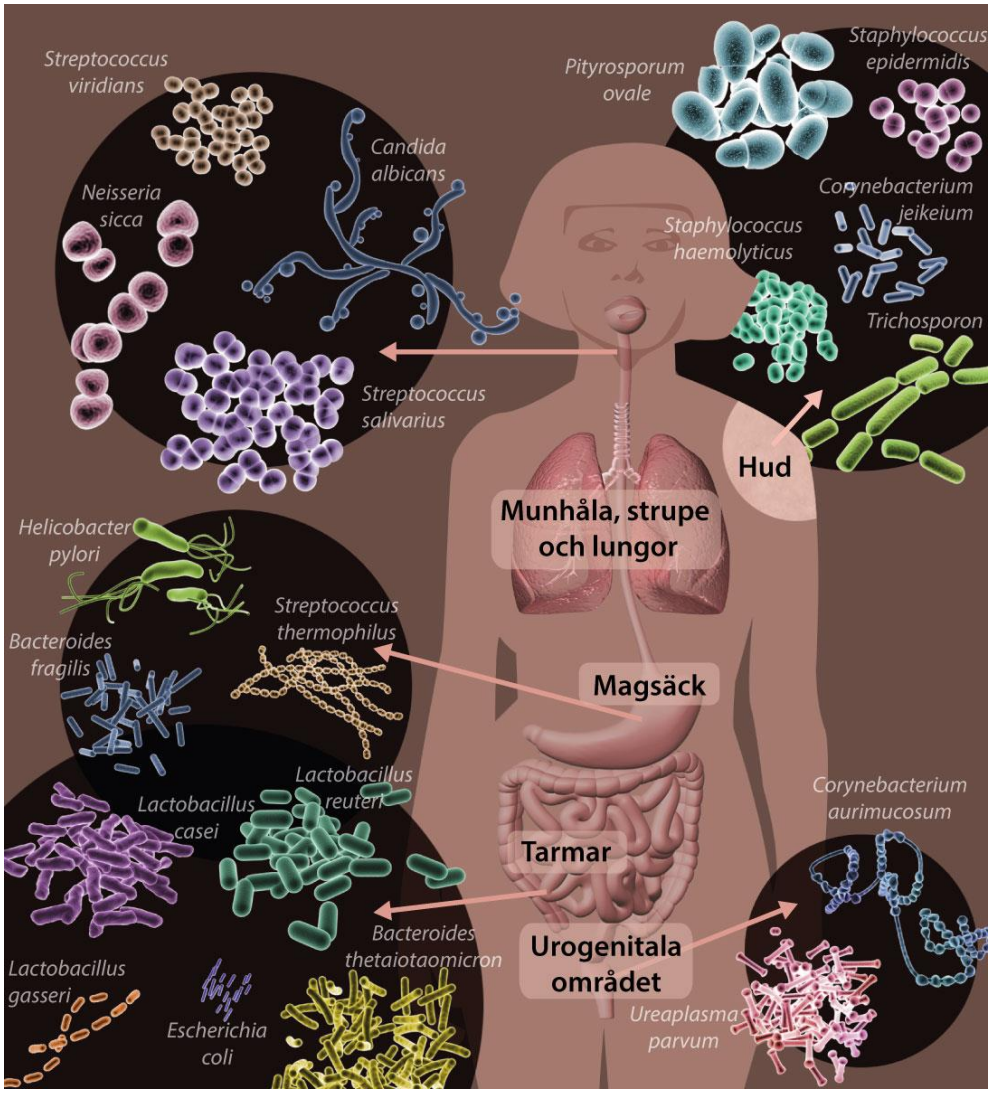
Ordet mikrobiom används för att beskriva alla mikroorganismer i en viss miljö. Det kan också användas för att beskriva den sammanlagda arvsmassan hos alla mikroorganismer i en viss miljö.[3] Mikrobiom finns överallt, till exempel i och på människokroppen (figur 1), i och på växter, i marken och i haven.

Människokroppen bär på biljoner bakterier och andra mikroorganismer, minst lika många som antalet celler i kroppen.[4,5] Vissa mikroorganismer är skadliga men de flesta är livsnödvändiga.

Många mikroorganismer kan inte odlas i laboratorium. Därför har det tidigare varit omöjligt att artbestämma dem. Utvecklingen av tekniker för storskaliga analyser av DNA har gjort det möjligt att avgöra vilka arter som finns i en viss miljö. Detta genom att sekvensbestämma och analysera allt DNA i exempelvis ett prov från huden eller i ett jordprov. Det kallas metagenomik och ger en bild av vilka arter det rör sig om och deras relativa förekomst.[6–9]

Några exempel på mikrobiomstudier som publicerats under 2016 redovisas i tabell 1.

[i] Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG av den 6 maj 2009 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer (omarbetning) (Text av betydelse för EES). Artikel 2.



Figur 1. En schematisk bild över människokroppen med exempel på bakterier som naturligt finns i och på kroppen. Copyright: Gunilla Elam.

1.1.1 Mikrobiomens sammansättning i magen och tarmarna påverkar organismen

Kost, liksom användning av antibiotika, påverkar sammansättningen av mikroorganismer i magen och tarmen hos djur och människor.[10–14] Detta påverkar i sin tur hur organismen mår. Under året har flera studier tittat närmare på dessa sammanhang.

Det kommer allt fler studier som indikerar att sammansättningen av mikroorganismer i magen hos djur och människor påverkar hur hjärnan utvecklas.[15–17] Än så länge tycks det vara för tidigt att dra några slutsatser kring hur denna kunskap ska användas i praktiken, om det ens är möjligt.

Tabell 1. Exempel på organismer vars mikrobiom har studerats. De tre spalterna till vänster beskriver vilken art eller grupp av arter provet har tagits från. I spalten *Mikrobiom* längst till höger beskrivs vilken typ av mikrobiom som studerats, eller från vilken del av organismen provet togs. På sista raden i tabellen ges tre exempel på studier där jordprover har analyserats.

Art eller prov			Mikrobiom
Svenska	**Engelska**	**Latin**	
backtrav	thale cress	*Arabidopsis thaliana*	blad [18]
kackerlacka	cockroach	*Periplaneta americana*	mage [19]
korsblommiga växter	Drummond's rockcress	*Boechera stricta*	blad, rötter [20]
mus	mous	*Mus musculus*	mage-tarm [10–12,14–17,21]
människa	human	*Homo sapiens*	mage-tarm [10–14,22–27]
nötkreatur	cattle	*Bos taurus*	mage [28]
ris	rice	*Oryza sativa*	risvin [29]
svampdjur	barrel sponge	*Xestospongia testudinaria*	- [30]
svampdjur	elephant ear sponge	*Stylissa carteri*	- [30]
te	tea	*Camellia sinensis*	blad, *Pu-erh* te [31]
vin	common grape vine	*Vitis vinifera*	bär, must, vin [32]
vitmossor	peat mosses	*Sphangum*	hela organismen [33]
-	-	-	jord [34–36]

1.1.2 Mikroorganismerna som påverkar drycken

Eftersom det finns mikroorganismer överallt så finns de också i det vi äter och dricker. Jästsvampar behövs för att jäsa vin, men det finns fler mikroorganismer i våra drycker som bland annat bidrar med smak.

I vin varierar sammansättningen hos mikrobiomet från druvan till musten till själva vinet.[32] Dessutom tycks olika druvsorter ha en unik kombination av mikroorganismer. De tre sorters druvor som forskarna testade delade visserligen en grupp av mikroorganismer, men andra grupper var unika för varje sort. I en studie av 110 risvinsprover fann man en korrelation mellan kvalitén på risvinet och sammansättningen av mikrobiomet.[29]

I en typ av kinesiskt te, *Pu-erh*, fann man att mikrobiomsammansättningen förändrades över tid.[31] Sammansättningen på färska teblad var en helt annan än på ett gammalt vällagrat *Pu-erh* te.

1.1.3 Träden påverkar sammansättningen av mikroorganismer

Forskare har studerat jordprover från en och samma skog.[36] De analyserade samma typ av jord, men en del jordprover kom från ett område där det växte bok och de andra från ett område där det växte gran. Resultaten visade att sammansättningen av mikroorganismer var olika beroende på om proverna kom från bok- eller gran-området. Liknande studier har tidigare gjorts för till exempel gräs och örter, men inte alls i samma omfattning för träd.

1.2 Genmodifierade bakterier producerar spindeltråd till nedbrytbara skor

Spindeltråd är ett unikt material. Det är tunt och elastiskt samtidigt som det är starkare än ståltråd. Trådarna är uppbyggda av proteiner som spindeln förvarar i en körtel tills det är dags att väva ett nät.

I slutet av 2016 presenterade företaget *Adidas* en sportsko där materialet består av syntetisk spindeltråd.[37,38] Spindeltråden framställs av det tyska företaget *Amsilk* som använder genetiskt modifierade bakterier för att producera de proteiner som behövs. Några av de material som *Adidas* idag använder i sina sportartiklar är återvinningsbara, men de bryts inte ner. De nya skorna är däremot biologiskt nedbrytbara. Enligt *Adidas* krävs det också betydligt mindre energi för att producera det nya materialet jämfört med det som används idag. *Future Biofabrics*, som skorna kallas, är ännu bara en prototyp, men *Adidas* hoppas kunna börja sälja dem under 2017.

Det USA-baserade företaget *Kraig Biocraft Laboratories* producerar också spindeltråd, men istället för bakterier använder de genetiskt modifierade silkesmaskar.[39,40] De har bland annat en produkt som kallas *Dragon Silk*.

Man har även lyckats producera spindeltråd med hjälp av en genetiskt modifierad get som producerade spindeltrådsprotein i sin mjölk.[41] Geten *Freckles* är numera uppstoppad och finns sedan 2013 att beskåda på museet *Center of Postnatural History* i Pittsburgh.

2 Djur

2.1 Gendrivare

Med en gendrivare i arvsmassan kan en specifik gen eller mutation snabbt sprida sig i en population av växter eller djur.[42–48]

Utan en gendrivare är det 50 procents chans att en viss variant av en gen (allel) ärvs av en avkomma (figur 2). Med en gendrivare kommer all avkomma att ärva anlaget (figur 3). En mutation eller en gen kan därmed spridas snabbt i populationen. Gendrivare fungerar enbart i arter som förökar sig sexuellt. För de syften som idag diskuteras och för att det ska fungera effektivt bör arten även ha kort generationstid.

I och med att genomredigeringsverktyget CRISPR/Cas9 utvecklades tog forskningen kring gendrivare fart. Det visade sig nämligen att CRISPR/Cas9 är som klippt och skuren för att användas som gendrivare, men även andra verktyg används. Ännu så länge har experiment med gendrivare bara utförts under kontrollerade förhållanden på laboratorium.

2.1.1 Kontrollera myggor med hjälp av gendrivare

Forskningen kring gendrivare har framförallt inriktats mot att kontrollera myggor som sprider sjukdomar som malaria. Gensaxen CRISPR/Cas9 har till exempel använts som gendrivare för att hindra malariaparasitens utveckling i myggan och för att göra honmyggor sterila.[49,50]

Hindras parasitens utveckling kan anlaget teoretiskt sett spridas till hela populationen. Då skulle parasiten kunna utrotas i ett område, men inte myggan. Om honorna görs sterila kommer däremot myggpopulationen att minska eftersom honorna inte får några avkommor. När de sterila honorna dör försvinner också genen som är kopplad till gendrivaren eller den mutation den skapar. Därmed begränsas spridningen av arvsanlaget.

Target Malaria är ett icke-vinstdrivande forskningskonsortium vars mål är att utveckla och dela med sig av tekniker för att kontrollera malaria.[51] Konsortiet ser gendrivare som ett komplement till andra strategier för att kontrollera malaria och hoppas kunna starta de första fältförsöken[ii] 2024.

I konsortiet ingår bland annat forskare, riskbedömningsexperter och experter på lagstiftning. Det har också upprättats en kommitté som ska ge råd i etiska frågor. I konsortiet ingår personer från Afrika, Europa och Nordamerika.

Inom konsortiet arbetar man med gendrivare i form av gener för så kallade mega-nukleaser. Målet är att minska antalet honor av malariamyggan *Anopheles gambiae* och därmed reducera myggpopulationen och antalet fall av malaria. För att uppnå målet arbetar konsortiet med två olika strategier. I det ena fallet blir resultatet att det enbart föds hanar och i det andra att de honor som föds blir sterila.

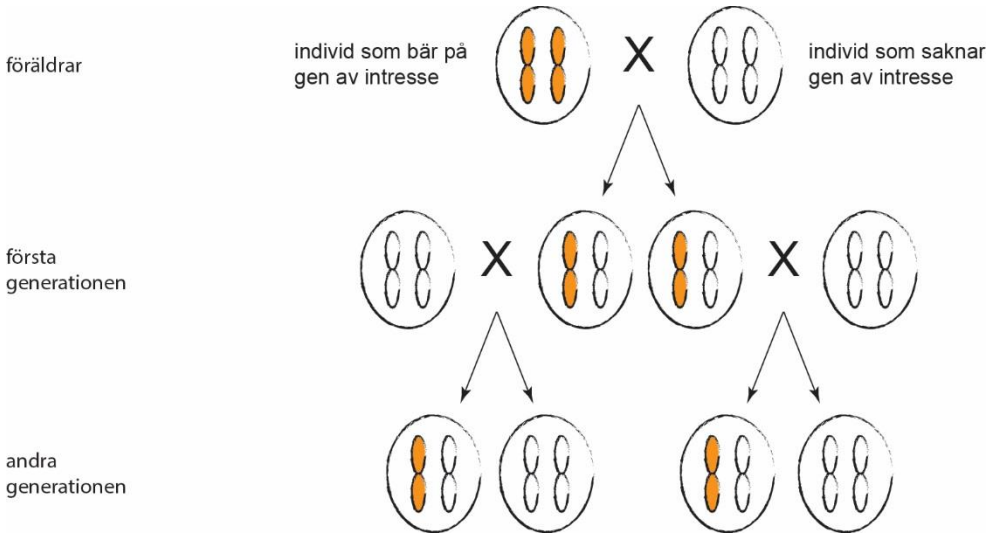
2.1.2 Kommitté utvärderar användningen av gendrivare

Som ett svar på den snabba utvecklingen av gendrivare under 2015 ombads ett amerikanskt forskningsråd[iii] att starta en kommitté med bred expertis.[52] Uppdraget var att sammanfatta kunskapsläget och ge rekommendationer för en ansvarsfull användning av gendrivare. Uppdragsgivaren var *National Institute of Health* som tillhör departementet *Health and Human Services*.

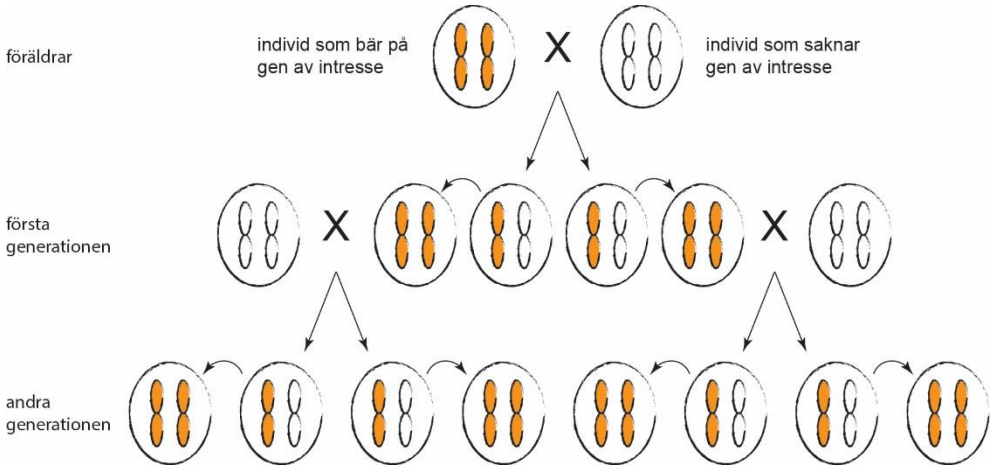
I juni 2016 publicerades slutsatserna från arbetet. Kommittén skriver att gen-drivare har potential när det gäller att lösa utmaningar inom miljö och hälsa, men att det krävs mer forskning på laboratorium och i väl kontrollerade fältförsök innan organismer med gendrivare i sin arvsmassa släpps ut i miljön för att till exempel reducera populationer av malariamyggor.

[ii] Begreppet fältförsök (på engelska *field trial*) används inte bara för växter utan också för andra organismer som släpps ut i miljön. Inom EU regleras fältförsök med genetiskt modifierade organismer av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG. Den har genomförts i svensk lagstiftningen genom miljöbalken och förordning (2002:1086) om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.

[iii] *The National Research Council of the National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine*



Figur 2. Mendelsk nedärvning. Två individer korsas. Den ena föräldern bär på anlaget av intresse (gula kromosomer) och den andra saknar det (vita kromosomer). Deras gemensamma avkommor (första generationen) får en gul och en vit kromosom vardera. I detta exempel korsar sig dessa avkommor med individer som saknar anlaget. De får i sin tur avkommor (andra generationen) som bär på anlaget, och andra som saknar den. Anlaget sprids långsamt i populationen. Copyright: Gentekniknämnden.



Figur 3. Nedärvning med gendrivare. Två individer korsas. Den ena föräldern bär på anlaget av intresse (gula kromosomer) och den andra saknar det (vita kromosomer). Precis som vid mendelsk nedärvning (figur 2) får deras gemensamma avkommor (första generationen) en gul och en vit kromosom vardera. Men anlaget av intresse är kopplat till en gendrivare vilket gör att den kopieras från den gula kromosomen till den vita. Avkomman får då anlaget på båda kromosomerna. Det sker vid varje korsning och i varje generation. Det gör att genen sprids snabbt i en population. Copyright: Gentekniknämnden.

2.1.3 Uppmaning till försiktighet rörande gendrivare

Inom FN:s konvention om biologisk mångfald hålls kontinuerligt så kallade COP-möten (*Conference of Parties*-möten).[53] Vid konventionens möte i Sydkorea 2014 var gendrivare mest en teoretisk idé, men vid COP13-mötet i Mexiko 2016 fanns gendrivare med på agendan.

En rad organisationer, bland annat Jordens vänner, uppmanade världens regeringar att införa ett moratorium för vidare teknisk utveckling och experimentella tillämpningar av gendrivare, samt mot frisläppande av organismer med gendrivare i miljön. COP13-delegaterna enades inte om ett moratorium, men att uppmana till försiktighet vid fältförsök och ge stöd till bättre riskbedömning av potentiella effekter.

2.2 Genomredigerade djur

Med genomredigering går det att göra riktade förändringar i arvsmassan. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar. Det första lantbruksdjuret som genomredigerades var en gris och studien publicerades 2011.[54] Den teknik som då användes var zinkfingernukleas-tekniken. Sedan den första genomredigerade grisen har olika gensaxar använts för att redigera arvsmassan i mer än 300 olika får, getter, grisar och kor, bland annat TALEN-tekniken och CRISPR/Cas9.[55]

Teknikerna kan användas för att byta ut enstaka baspar för att till exempel korrigera ett sjukdomsanlag. De kan också användas för att skapa en mutation på en förutbestämd plats i arvsmassan så att proteinproduktionen från en viss gen stängs av. Oavsett tillvägagångssätt får djuret en ny egenskap (figur 4-5).

2.2.1 Hornlösa mjölkkor med hjälp av genomredigering

Det USA-baserade företaget *Recombinetics* har med hjälp av genomredigeringstekniken TALEN avlat fram kulliga, det vill säga hornlösa mjölkkor.[56,57] Man ändrade en gen i hornförsedda djurs arvsmassa så att den liknade de hornlösas arvsmassa. Resultatet så här långt är de två hornlösa 10-månaderskalvarna *Spotigy* och *Buri*.

I USA avlägsnas hornen på 80 procent av de kalvar som ska bli mjölkkor.[56] Det betyder 4,8 miljoner kalvar per år. Bland köttdjursraserna är det vanligare att horn saknas, exempelvis rasen angus. Cirka 25 procent (8,75 miljoner) av köttdjuren i USA får sina horn avlägsnade. Hornen avlägsnas för att skydda djuren och människorna som har hand om dem, men det är en smärtsam process för djuren. Flera djurrättsorganisationer i USA har kampanjat för att avhorning ska ske under

bedövning, alternativt att det helt ska upphöra. Som svar på detta har företag som *Wal-Mart*, *Starbucks* och *Nestle* prioriterat frågan om avhorning i sina djurskyddspolicyer.

Att via klassisk avel ta fram mjölkdjur utan horn är en lång process och det skulle innebära att andra egenskaper följer med, vilket leder till lägre mjölkproduktion.

Även i Sverige avhornas kalvar. Det ska då utföras under bedövning och av en veterinär eller någon som veterinären finner lämplig.[58]

2.2.2 Fler och längre kashmirfibrer med hjälp av CRISPR/Cas9

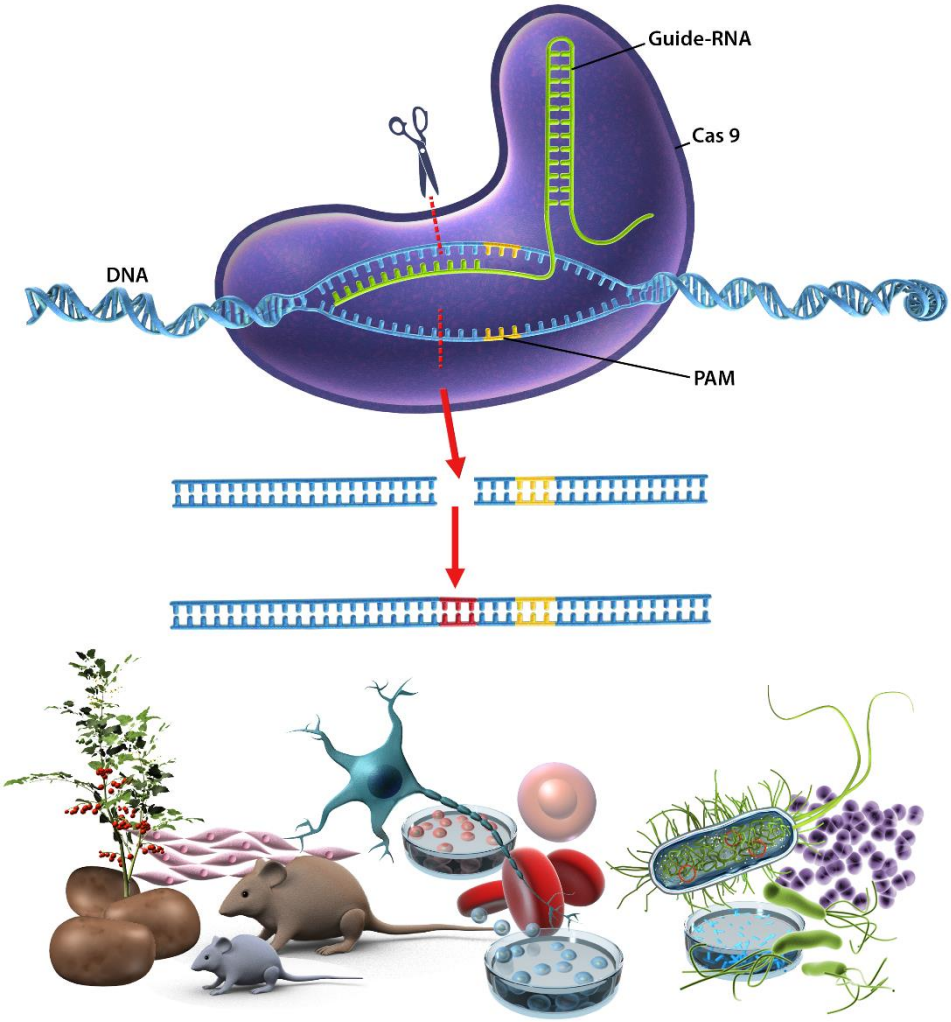
Kashmir är underullsfibrer från getter och används vid textiltillverkning. Då getterna börjar fälla sin vinterull samlas kashmirullen in. Kinesiska forskare har med hjälp av CRISPR/Cas9 slagit ut en gen som påverkar fibrernas längd (figur 4).[59] Mutationer som gör att just den genen slås ut är anledningen till att till exempel norsk skogskatt har så lång päls. De genomredigerade kashmirgetterna producerade mer kashmirull med i snitt längre fibrer än kontrollgetterna. Det har också publicerats en studie där man istället har genetiskt modifierat kashmirgetter för att få mer underull.[60]

2.2.3 Sterila atlantlaxar med hjälp av CRISPR/Cas9

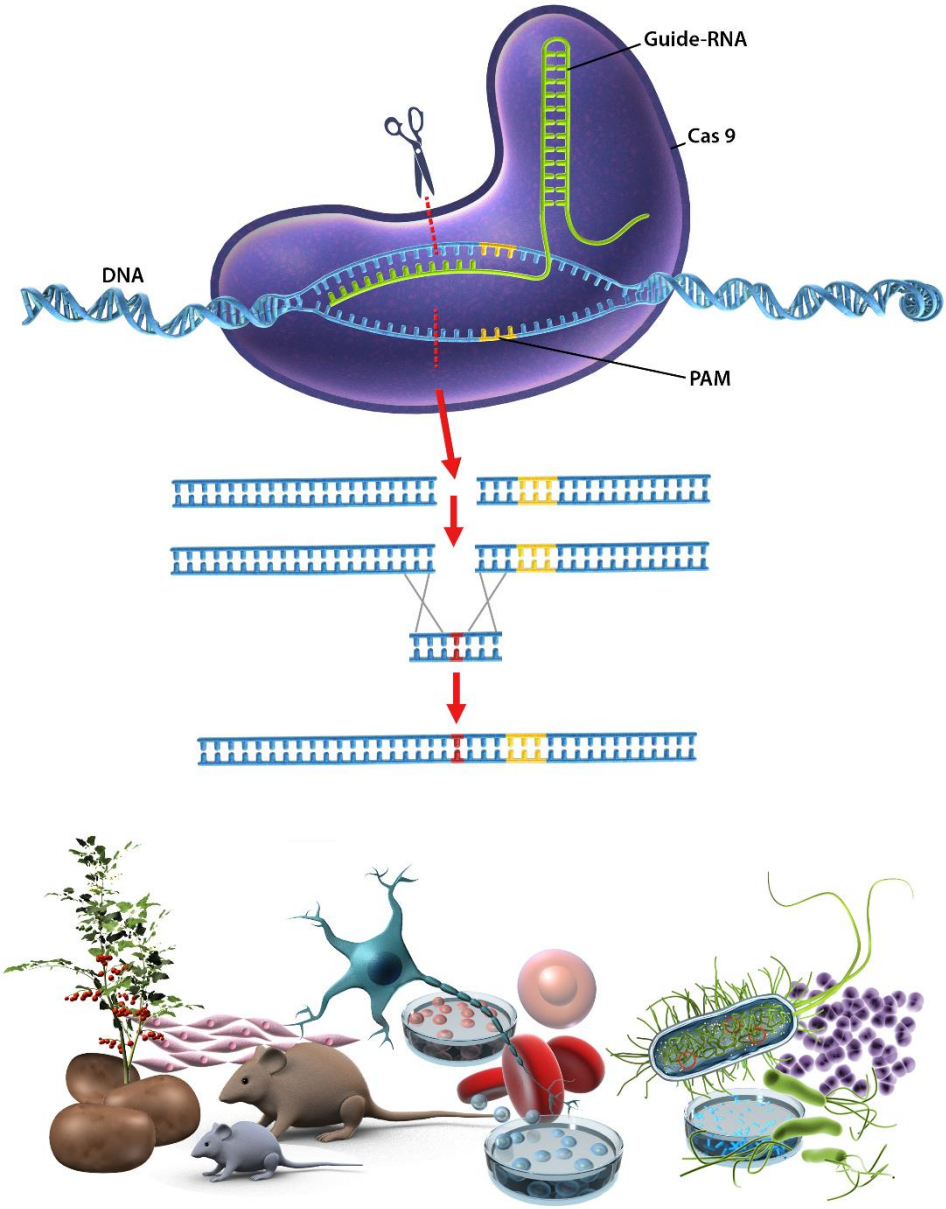
Den odlade laxen har genom avel tappat en rad egenskaper som är till nytta i en naturlig miljö. Därför klarar sig den odlade laxen sämre i naturen. Det händer att laxar som rymt från odlingskassar i havet parar sig med vildlax. Det innebär att avkomman får gener från den odlade laxen som kan göra att den klarar sig sämre. På lite längre sikt kan det få negativa konsekvenser för hela laxpopulationer. För att förhindra att odlad fisk för vidare sina arvsanlag när den parar sig med vild används på vissa håll i världen en teknik som gör odlad fisk triploid. Fiskar som är triploida har tre kromosomer av varje sort istället för två och är därmed sterila.

Norge har, via internationella överenskommelser, ett särskilt ansvar för att bevara vilda populationer av atlantlax och norska forskare arbetar bland annat med att göra odlad lax steril. Forskare vid norska Havsforskningsinstitutet har använt gensaxen CRISPR/Cas9 för att stänga av en gen som är viktig för bildandet av könsceller (figur 4).[61] De fick då fram atlantlaxar som saknar könsceller.

De triploida fiskarna är inte genetiskt modifierade enligt EU:s lagstiftning. Om laxar vars gener stängts av med hjälp av CRISPR/Cas9 ska räknas som genetiskt modifierade organismer som ska regleras är ännu så länge oklart.



Figur 4. CRISPR/Cas9 kan användas för att skapa riktade mutationer där en viss gen stängs av. Guide-RNA designas för att känna igen en specifik plats i arvsmassan och Cas9-enzymet klipper itu DNA-strängen precis där. Cellens eget reparationssystem lagar skadan, men lagningen blir inte exakt. Några få baspar försvinner eller läggs till och det skapas en mutation. Det var på detta sätt som forskare vid norska Havsforskningsinstitutet skapade sterila laxar[61] och kinesiska forskare kashmirgetter med längre ullfibrer.[59] Copyright: Gunilla Elam.



Figur 5. CRISPR/Cas9 kan användas för att på ett precist sätt ändra några enstaka baspar i arvsmassan. Guide-RNA designas för att känna igen en specifik plats i arvsmassan och Cas9-enzymet klipper itu DNA-strängen. Tillsammans med CRISPR/Cas9 förs en dubbel- eller enkelsträngad DNA-sekvens in i cellen. Den fungerar som en mall när cellens reparationssystem ska laga DNA-skadan. Mallen designas så att exempelvis basparet A-T byts ut mot basparet G-C i den gen man vill redigera. Tekniken användes bland annat för att korrigera sjukdomsanlaget som leder till sickelcellanemi.[62] Copyright: Gunilla Elam.

3 Människan och medicinen

3.1 Syntetisera den mänskliga arvsmassan

År 2004 avslutades det humana genomprojektet.[63–65] Då hade forskare bestämt ordningen på de tre miljarder byggstenar som utgör den mänskliga arvsmassan. Projektet kallades på engelska *HGP-read*. Nu lanserar forskare ett projekt kallat *HGP-write*, där de tänker syntetisera hela eller åtminstone delar av den mänskliga arvsmassan. Även arvsmassor från djur och växter ingår i planerna. Hittills har endast små bakteriegenom och delar av jästens arvsmassa syntetiserats. Den jäst-kromosom som syntetiserades 2014 innehöll 270 000 baspar, den mänskliga arvs-massan innehåller tre miljarder.

3.2 Immunterapi vid behandling av cancer

Immunförsvaret känner igen och angriper det som är främmande för kroppen som exempelvis förkylningsvirus och bakterier. Cancerceller kan också ses som främ-mande för kroppen eftersom de avviker från normala celler, men immunförsvaret är inte så effektivt på att oskadliggöra dem.

En form av immunterapi vid behandling av cancer innebär att T-celler (en del av immunförsvaret) genmodifieras så att de blir bättre på att hitta och döda cancer-celler. Vanligtvis används patientens egna T-celler. Cellerna tas ut ur kroppen, modifieras och förökas upp till miljarder. Därefter förs cellerna tillbaka in i patienten. De celler som vanligtvis används har bland annat modifierats med en så kallad CAR-receptor och kallas därför CAR-T-celler. CAR-receptorn gör att T-cellerna känner igen ett specifikt protein (ett antigen) på tumörcellerna.

3.2.1 Kliniska försök för behandling av blodcancer

I ett kliniskt försök vid *Fred Hutchinsons Cancer Research Center* i USA behandlades patienter med långt framskriden blodcancer (akut lymfoblastisk leukemi) med modifierade CAR-T-celler.[66] Några av de patienter som ingick i studien förväntades vid starten av försöket 2013 inte leva i mer än några få månader. Efter behandlingen hade 27 av 29 patienter inga spår av cancerceller i benmärgen. Det är dock ännu för tidigt att friskförklara dem.

3.2.2 Kliniska försök där CRISPR/Cas9 använts på T-celler

I juni 2016 fick en forskargrupp i USA tillstånd att genomföra kliniska försök på människa med T-celler redigerade med CRISPR/Cas9.[67] De kommer att ta T-celler från 18 patienter med olika former av cancer och göra tre genetiska förändringar i cellerna innan de förs tillbaka in i patienten. Forskarna hoppas kunna starta studien i början av 2017.

En månad senare, i juli 2016, fick *West China Hospital, Sichuan University* i Kina ett etiskt godkännande att starta ett kliniskt försök med CRISPR-redigerade T-celler för behandling av patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer.[68] Den 28 oktober fick den första patienten sin behandling.[69] I detta försök inaktiverades en gen för ett protein som kallas PD-1. Det finns sedan tidigare läkemedel för behandling av cancer som hämmar just PD-1. Det här är första gången CRISPR/Cas9 används vid den här formen av terapi, men inte första gången en genomredigeringsteknik använts.

3.2.3 Universella CAR-T-celler och CAR-T-celler mot solida tumörer

Vissa patienter har inte tillräckligt många friska T-celler för att de ska kunna användas i CAR-T-cellterapi. Av bland annat den anledningen har forskare i USA tagit fram universella CAR-T-celler, det vill säga celler som kan användas oberoende av patient.[70] Med hjälp av CRISPR/Cas9 stängde de av två gener i donerade T-celler, gener vars protein gör att patienten annars kan stöta bort cellerna. De inaktiverade även genen för PD-1, ett protein som normalt håller immunsystemet i schack. Forskarna har testat cellerna på möss med positiva resultat.

Företaget *Cellectics* har utvecklat universella CAR-T-celler som de kallar UCART, men istället för CRISPR/Cas9 har de använt genomredigeringstekniken TALEN. Under 2015 behandlas en ettåring med UCART-terapi. Behandlingen skedde vid *Great Ormond Street Hospital* i London.[71,72] Två månader efter behandlingen var barnet fri från sin cancer och den har ännu inte kommit tillbaka. Under 2016

meddelade sjukhuset på sin webbplats att de behandlat ytterligare en cancerpatient med *Cellectics* UCART-terapi.

Sjukhuset har under året startat ytterligare två kliniska försök, men med andra typer av CAR-T-celler.[73,74] I det ena försöket planerar sjukhuset att behandla 15 barn och unga vuxna med blodcancer (akut lymfatisk leukemi), och i det andra försöket patienter med neuroblastom. Neuroblastom är en sjukdom som uppstår i det sympatiska nervsystemet hos små barn. CAR-T-cellterapi har gett lovande resultat vid blodcancer, men neuroblastom är en solid tumör, så försöket går ut på att undersöka om det även fungerar på solida tumörer.

Forskare i USA och Danmark har under året rapporterat att de modifierat CAR-T-celler så att de angriper solida tumörer i bukspottskörteln.[75] Försök på möss visade på minskad tumörtillväxt och ökad överlevnad bland mössen.

3.2.4 CAR-T-celler levererar det protein som saknas

Hittills har CAR-T-celler främst modifierats för att upptäcka och attackera cancer-celler. Nu har forskare använt dem för att leverera ett protein som saknas hos 50 procent av de patienter som drabbas av follikulärt lymfom.[76] Lymfom är ett samlingsnamn för de tumörsjukdomar som drabbar celler i lymfsystemet.

CAR-T-celler modifierades för att producera det saknade proteinet och fördes därefter in i möss med transplanterat lymfom. Detta gav en positiv terapeutisk effekt. Forskarna har visat att det fungerar, men det krävs ytterligare forskning innan det eventuellt kan testas i kliniska försök

3.2.5 Dödsfall efter immunterapibehandling

I juli 2016 stoppade en amerikansk myndighet[iv] ett kliniskt försök med CAR-T-celler efter att tre patienter avlidit.[77,78] Patienterna avled på grund av så kallat cerebralt ödem, det vill säga vätskeansamling i hjärnan. Detta antogs då bero på ett läkemedel som patienterna fått före behandlingen och myndigheten gav företaget *Juno Therapeutics* tillstånd att återuppta studien. I slutet av november avled ytterligare två patienter av samma åkomma. Detta trots att läkemedlet som antogs ha orsakat vätskeansamlingarna inte längre användes. Företaget avslutade i och med det försöken. Vad vätskeansamlingarna beror på är ännu så länge oklart.

[iv] *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*

3.3 Genterapi och mitokondriedonation

Genterapi är en behandlingsform som innebär att ett korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad gen. Det kan liknas vid en transplantation där man överför ett gen i stället för ett organ. I och med de nya genomredigeringsverktygen skulle man även kunna ta ut några av patientens celler, korrigera det funktionsodugliga anlaget och därefter föra tillbaka cellerna. Det sistnämnda har ännu så länge enbart testats på försöksdjur.

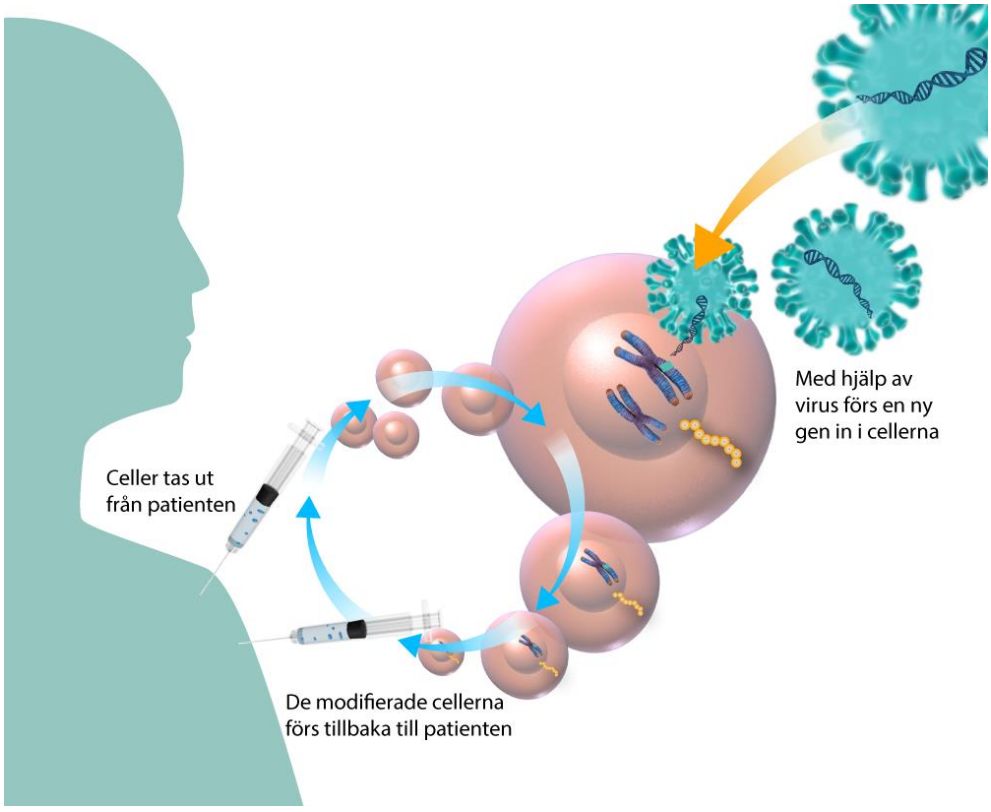
Den form av genterapi (figur 6) som används i behandlingssyfte är så kallad somatisk genterapi. De innebär att det är kroppsceller (somatiska celler) som modifieras.[79–81] Den nya genetiska informationen som introduceras påverkar endast den enskilda individen och kommer inte att gå i arv till nästa generation. Enligt svensk lagstiftning[v] får försök i forsknings- eller behandlingssyfte som medför genetiska förändringar som kan gå i arv hos människa inte utföras. Det är dock tillåtet att utföra försök på mänskliga befruktade ägg upp till 14 dagar efter befruktningen, men de modifierade äggen får inte föras in i en kvinnas livmoder.

3.3.1 En ätbar strömbrytare vid genterapi

En utmaning inom genterapin är att på ett effektivt och säkert sätt kontrollera hur mycket protein som över tid produceras från den gen man tillfört patienten. Under året har forskare utvecklat en metod som bygger på vilka aminosyror (proteinbyggstenar) man får i sig via maten.[82] DNA-element som kan känna av brist på vissa aminosyror kopplades till en luciferas-gen och fördes in i olika organ på möss. Luciferas är ett enzym som avger ljus och som bland annat finns i eldfluga.

Med hjälp av luciferas-genen kunde forskarna följa hur dieten påverkade genaktiviteten genom att avläsa ljusintensiteten. De kunde exempelvis se en 30-faldig ökning av intensiteten sex timmar efter att aminosyran isoleucin uteslutits ur mössens diet. Skulle DNA-elementet som känner av brist på vissa aminosyror kopplas till en gen som tillförs i terapisyfte skulle alltså dieten kunna kontrollera proteinproduktionen.

[v] Lag (2006:351) om genetisk integritet m.m. http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2006351-om-genetisk-integritet-mm_sfs-2006-351



Figur 6. Patientens egna celler plockas ut och genmodifieras eller genomediteras utanför kroppen. Cellerna med det förändrade DNA:t sätts sedan tillbaka in i patienten. Copyright: Gunilla Elam

3.3.2 Genterapi mot immunbristsjukdom godkänd inom EU

Svår kombinerad immunbrist är ett samlingsnamn för de allvarligaste formerna av medfödd immunbrist. De karaktäriseras av att immunförsvaret fungerar mycket dåligt eller inte alls. Transplantation av blodstamceller från en frisk person har genomförts och fungerat bra i de fall det funnits en lämplig donator. Utan stamcellstransplantation dör barn med svår kombinerad immunbrist ofta före ett års ålder.

Vid en variant av sjukdomen finns en mutation i en gen som gör att enzymet adenosindeaminas inte produceras. *Strimvelis* är en genterapibehandling mot just den formen av svår kombinerad immunbrist. Behandlingen består av blodstamceller från patienten som modifierats med en fungerande adenosindeaminasgen. De genetiskt modifierade cellerna förs in i patienten där de utvecklas till alla olika typer av blod-och immunceller. I maj 2016 godkände EU-kommissionen *Strimvelis*.[83–85]

3.3.3 Genterapi för behandling av blödarsjuka

Flera genterapiföretag har under året rapporterat om lovande kliniska försök på patienter med blödarsjuka (hemofili).[86] Blödarsjuka typ A orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII och blödarsjuka typ B av brist på koagulationsfaktor IX. Det finns olika svårighetsgrad av blödarsjuka. Vid svår hemofili produceras mindre än 1 procent av det normala av respektive koagulationsfaktor. Blödarsjuka drabbar i princip bara män. I genterapiförsöken behandlas patienterna med genen för den koaguleringsfaktor de saknar.

Företaget *Sparks Therapeutics* rapporterade i december 2016 att det nu gått ett år sedan de behandlade den första patienten med svår hemofili B. Året före genterapi-behandlingen hade patienten i förebyggande syfte behandlats 98 gånger med så kallat faktorkoncentrat som innehåller den saknade koagulationsfaktorn men fick ändå fyra allvarliga blödningar. Efter genterapibehandlingen har patienten inte behövt något tillskott av koagulationsfaktorn IX och har inte haft några blödningar. Patientens nivå av koagulationsfaktorn har legat stadigt på 33 procent av det normala.

Ett annat företag som presenterat lovande resultat är *Biomarin Pharmaceuticals*. De har med hjälp av genterapi lyckats öka nivån av koagulationsfaktor VIII i patienter med hemofili A till 10 procent av det normala.

3.3.4 Genterapi för behandling av ögonsjukdom

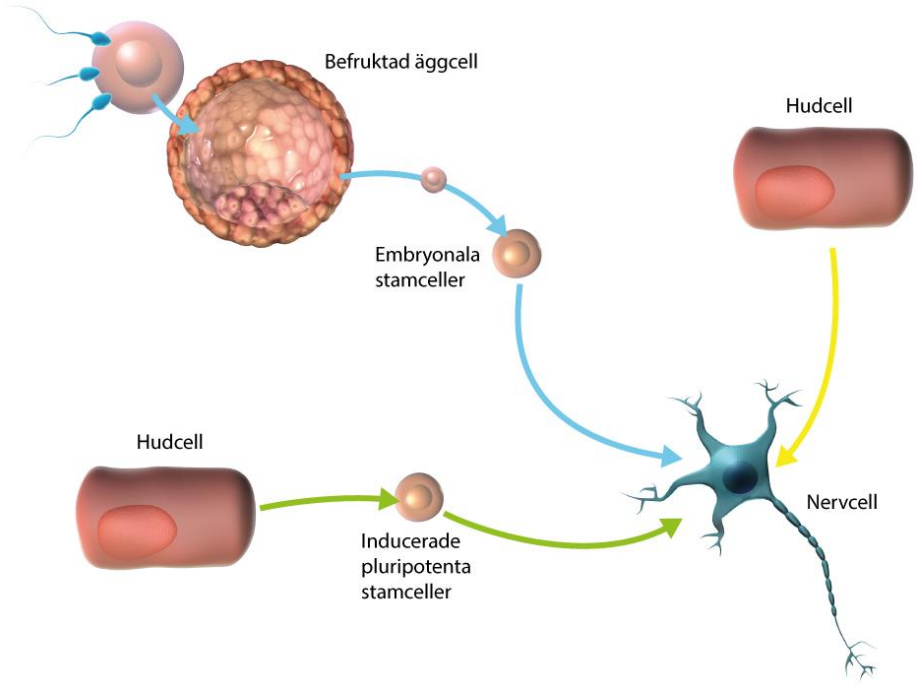
Retinitis pigmentosa är ett samlingsnamn på ett hundratal ärftliga sjukdomar som drabbar ögats näthinna. Näthinnan innehåller celler som är känsliga för ljus. Dessa sinnesceller kallas tappar och stavar och bryts ner av sjukdomen. Den genetiska orsaken till sjukdomen kan variera. Det finns över 60 gener där en mutation kan leda till *retinitis pigmentosa*. I en form av sjukdomen saknas en bit av en gen som kallas merkt och det finns försöksråttor som bär på just den genetiska förändringen och som därför är blinda.

Forskare har injicerat DNA som bland annat kodar för CRISPR/Cas9 och den del som saknas i merkt-genen in under näthinnan på blinda råttor.[87] De korrigerade på så sätt den defekta genen vilket resulterade i att råttorna delvis återfick synen. Detta är första gången forskare lyckats föra in DNA på en exakt plats i arvsmassan i celler som inte delar sig.

En annan forskargrupp har siktet inställt på en punktmutation i en gen som också orsakar *retinitis pigmentosa*.[88] De tog en typ av bindvävsceller från huden på en patient, omvandlade dem till stamceller (figur 7) och korrigerade mutationen med hjälp av CRISPR/Cas9. De har därmed skapat patient-specifika stamceller med den

korrekta genen som i framtiden skulle kunna användas för att behandla patienter med sjukdomen.

Företaget *RetroSense Therapeutics* har påbörjat kliniska försök på blinda eller nästan blinda patienter med *retinitis pigmentosa*. Försöket går ut på att kompensera för förlusten av de ljuskänsliga tapparna och stavarna genom att göra ganglioncellerna ljuskänsliga. Ganglionceller är celler som sätter näthinnan i kontakt med hjärnan. Patienterna injiceras med en gen för ett ljuskänsligt protein som kallas opsin. Generna transporteras till ganglioncellerna med vektorer i form av ofarliga virus. Opsinet som *RetroSense Therapeutics* använder reagerar på blått ljus. Ett annat företag, *GenSight Biologics* använder ett opsin som svarar på rött ljus. Det sistnämnda företaget har testat på apor och man hoppas att starta kliniska försök på människa under 2017. Att på det här viset stimulera nervceller med ljus kallas optogenetik.[89]



Figur 7. Nervceller kan utvecklas via embryonala eller via inducerade pluripotenta stamceller. De kan också utvecklas direkt från hudceller. Copyright: Gunilla Elam.

3.3.5 CRISPR/Cas9 för behandling av blodbristsjukdomar

Sickelcellanemi och beta-thalassemi är allvarliga, ärftliga blodbristsjukdomar. Båda sjukdomarna orsakas av mutationer som ger förändringar i hemoglobinet, det protein i röda blodkroppar som transporterar syre till olika delar av kroppen.

En forskargrupp har använt genomredigeringstekniken CRISPR/Cas9 och korrigerat mutationen som leder till sickelcellanemi i humana blodstamceller (figur 5).[62] De redigerade cellerna fördes in i möss. I mössen producerades tillräckligt mycket normalt hemoglobin för att det skulle ha en potentiellt klinisk effekt, det vill säga hjälpa människor med sickelcellanemi. Fler djurförsök krävs innan det testas på människor med sickelcellanemi.

Det syretransporterande hemoglobinet är uppbyggt av fyra enheter, två alfaglobin och två betaglobin. På fosterstadiet produceras inget betaglobin. Hos det ofödda barnet består hemoglobinet istället av två alfaglobin och två gammaglobin. Det kallas fetalt hemoglobin och binder syre bättre. Det finns människor som producerar fetalt hemoglobin hela livet. Det beror på att de bär på en mutation i de gener som producerar gammaglobin, vilket leder till att gammaglobinproduktionen inte stängs av vid födseln. Mutationer i gammaglobingenen leder inte till sjukdom.

Med hjälp av CRISPR/Cas9 har forskare kopierat mutation som ger upphov till fetalt hemoglobin i blodstamceller från patienter med beta-thalassemi.[90] Det ledde till att det producerades mer fetalt hemoglobin, vilket skulle kunna lindra symptom vid sickelcellanemi och beta-thalassemi. Det är ännu för tidigt att testa på människor. Det pågår flera studier där man använder CRISPR/Cas9 för att behandla blodbristsjukdomar.[91]

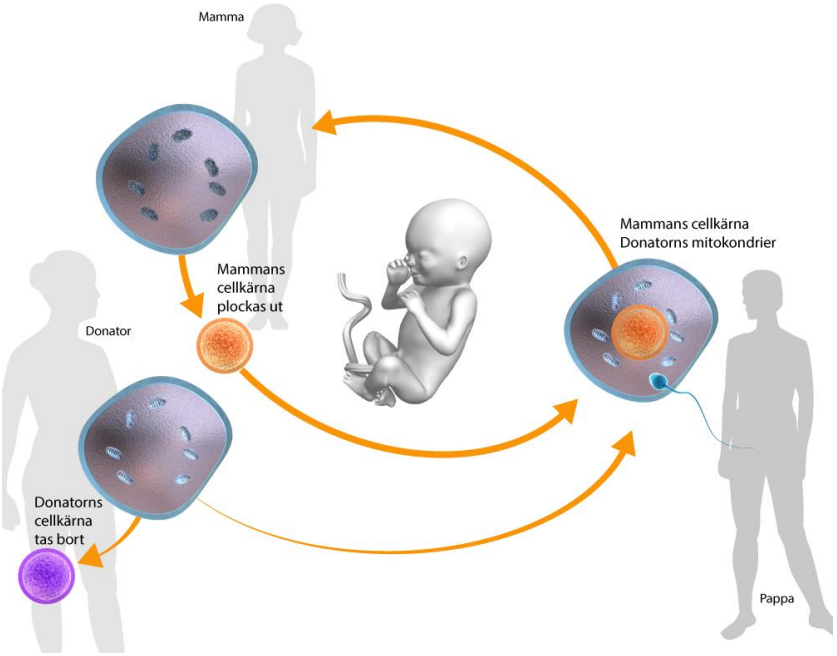
3.3.6 Barn har fötts efter mitokondriedonation

Den största delen av vår arvsmassa finns i cellkärnan, men det finns också arvsmassa i mitokondrierna, cellens energiproducenter. Vid mitokondriella sjukdomar fungerar inte mitokondrierna som de ska. Det kan bero på mutationer i mitokondriernas DNA. När mitokondrierna inte fungerar kan det påverka olika vävnader och organ i kroppen, särskilt de som förbrukar mycket energi. Mitokondrier med muterat DNA och mitokondrier med friskt DNA är slumpvist fördelade i kroppen och andelen mitokondrier med muterat DNA i olika vävnader och organ varierar från individ till individ. Hur allvarlig sjukdomen blir, vilka symptom som uppstår och om och när sjukdomen bryter ut kan därför variera i samma familj.

Vid *American Society for Reproductive Medicines* årliga möte meddelade en läkare vid *New Hope Fertility Clinic* i USA att ett barn fötts efter en mitokondriedonation (figur 8).[92–95] Nära 100 procent av moderns mitokondrier bar på en mutation som

leder till Leighs syndrom. Cellkärnan i kvinnans äggcell fördes över till en donatorcell där cellkärnan avlägsnats. Resultatet blev en äggcell där endast fem procent av mitokondrierna bar på DNA som var muterat. Detta skedde vid en av *New Hopes* kliniker i Mexiko, vilket har lett till kritik eftersom lagstiftningen i Mexiko är mindre strikt än i USA. Tidskriften *Nature* skriver att det, enligt obekräftade uppgifter, även har fötts barn i Kina och Ukraina efter mitokondriedonationer.

I oktober 2015 trädde en ny lagstiftning i kraft i Storbritannien. Den innebär att en kvinna med en betydande risk att överföra en mitokondriell sjukdom till sina barn kan få donerade, friska mitokondrier.[96,97] För att en klinik ska få utföra detta krävs tillstånd från en myndighet[vi]. När lagen infördes efterfrågades mer forskning innan några försök skulle ges tillstånd. I slutet av november 2016 meddelade forskare, vars roll är att ge myndigheten råd, att efter 20 års forskning så är tekniken nu redo att testas i begränsade kliniska försök.[98–100] Den 15 december 2016 beslutade myndigheten att godkänna mitokondriedonation i vissa fall. Fertilitetskliniker kan efter detta beslut ansöka om licens för att få erbjuda mitokondriedonation. En klinik som fått licens måste därefter ansöka om godkännande för varje enskild patient.[101,102]



Figur 8. En schematisk beskrivning av mitokondriebyte. Copyright: Gunilla Elam.

[vi] *Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)*

3.4 Genomredigerade humana embryon

I april 2015 publicerades för första gången en vetenskaplig artikel där forskare rapporterade att de förändrat arvsmassan i befruktade humana ägg med hjälp av genomredigeringstekniken CRISPR/Cas9. Under 2016 publicerades ytterligare en artikel på området och även denna gång var det en kinesisk forskargrupp som utfört försöket.[96,103–105]

Liksom vid det tidigare försöket använde sig forskarna av ägg som befruktats med två spermier. Det säkerställer att ägget bara delar sig ett begränsat antal gånger och att det inte kan resultera i ett fullgånget barn. Det befruktade ägget förstördes efter tre dagar. I den nya studien introducerade forskarna en mutation i en gen så att HIV hindras från att ta sig in i de vita blodkroppar som förstörs vid en HIV-infektion. Människor som bär på den mutationen är resistenta mot viruset. I det första fallet rörde det sig om att korrigera en mutation som leder till blodsjukdomen beta-thalassemi.

I Sverige och Storbritannien använder forskare CRISPR/Cas9-tekniken på mänskliga befruktade ägg för att studera embryoutvecklingen.[106–108] I dess fall rör det sig alltså om grundforskning och inte forskning som i förlängingen kan leda till att genomredigering används i terapeutiskt syfte. Enligt svensk[vii] och brittisk[viii] lagstiftning får forskning på mänskliga embryon bedrivas upp till 14 dagar efter befruktningen, men det befruktade ägget får inte föras in i en kvinnas livmoder.

3.5 Cellgifter inkapslade i DNA lurar resistenta cancerceller

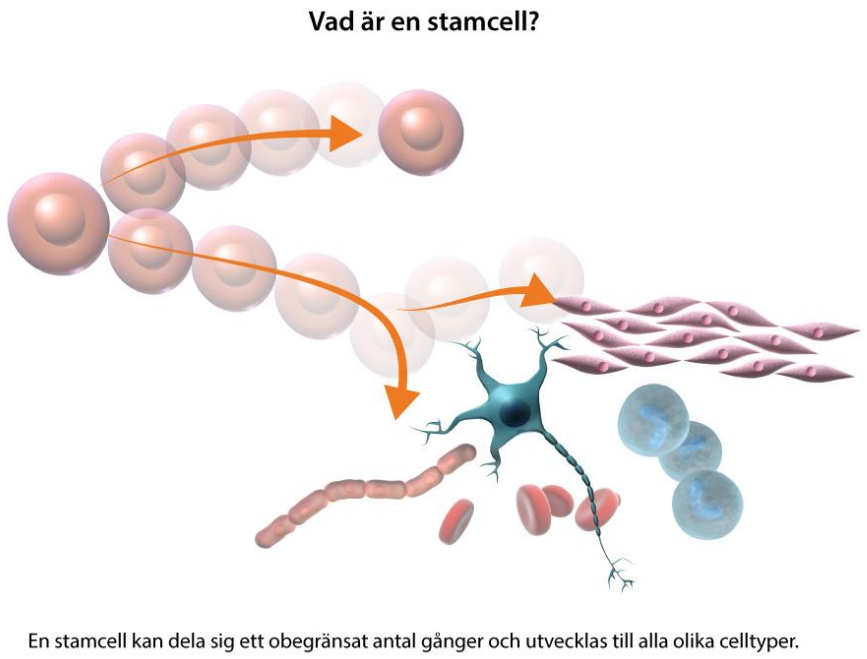
Cancerceller kan på olika sätt skydda sig mot cellgifter, till exempel genom att pumpa ut läkemedlet ur cellerna. Det är ett stort problem eftersom läkemedlet inte längre fungerar på dessa resistenta cancercellerna. För att lura cancerceller har forskare från USA skapat en slags trojansk häst.[109] De kapslade in ett läkemedel i DNA vilket gjorde att läkemedlet kunde ta sig in i de cellgiftsresistenta cancercellerna. Forskarna visade att det fungerar på odlade leukemiceller och planerar nu att gå vidare med djurförsök. De nanopartiklar av DNA som forskarna designat är hundra gånger mindre än en cancercell. Att på det här viset använda DNA kallas DNA-origami.

[vii] Lag (2006:351) om genetisk integritet m.m. 5 kap. Åtgärder i forsknings- eller behandlingssyfte med ägg från människa. Paragraf 3.
[viii] Human Fertilisation and Embryology Act 1990, http://www.hfea.gov.uk/161.html

3.6 Från stamceller till musägg i en petriskål

Japanska forskare har från stamceller (figur 9) lyckats odla fram musägg.[110,111] Förstadier till mogna äggceller placerades bland celler från äggstockar där de under en månads tid fick mogna. De artificiella äggstockarna producerade i snitt 50 mogna ägg vardera. De ägg som såg normala ut befruktades och 316 embryon på tvåcellsstadiet planterades in i mushonor. Elva av dessa utvecklades till musungar.

I samband med publiceringen av artikeln i *Nature* skrev tidskriften *Science* en artikel med titeln *Are labmade human eggs coming soon?*[111] De skriver att forskare har fått ett nytt redskap för att studera äggutveckling och att detta leder tankarna till att vi en dag ska kunna odla mänskliga ägg från i princip vilken celltyp som helst. Det kan inge hopp om nya behandlingar mot infertilitet, men också skapa rädsla för att tekniken ska kunna användas för att designa barn.



Figur 9. Stamceller är ursprunget till alla celler i kroppen. Genom delning ger stamceller upphov till nya stamceller. De kan utvecklas till alla de olika typer av celler som finns i kroppen, till exempel hudceller, blodceller eller nervceller. Copyright: Gunilla Elam.

3.7 Positiva resultat från försök med ebolavaccin

Sedan ebolaviruset identifierades för första gången 1976 har flera sporadiska utbrott rapporterats på den afrikanska kontinenten. Vid det senaste utbrottet som startade i Västafrika 2014 beräknas 11 300 människor ha avlidit. Hårdast drabbat var Guinea, Sierra Leone och Liberia.

I december 2016 rapporterades om ett försök med ett vaccin som visat på mycket positiva resultat.[112,113] När studien startade 2015 hade antalet sjukdomsfall sjunkit i Guinea där studien utfördes. Det var för få fall för att forskarna skulle kunna genomföra en meningsfull studie på det traditionella sättet, det vill säga ge vaccinkandidaten till en slumpmässigt utvald grupp och jämföra med en kontrollgrupp som inte fått vaccinet.

De bestämde sig då för att försöka med något som på engelska kallas *ring vaccination*, en metod som bidrog till att utrota smittkoppor. Metoden innebär att när en person blir sjuk vaccineras till exempel vänner, familj och grannar. Så fort ett fall av ebola diagnosticerades sökte forskarna upp alla personer den sjuke haft kontakt med. Vissa sådana grupper vaccinerades, andra inte. Ingen av de personer som fick vaccinet blev sjuk, medan 23 insjuknade i ebola i kontrollgrupperna.

Myndigheter i USA och EU[ix] har gett företaget *Merck, Sharpe & Dohme*, som tillverkar vaccinet, ett snabbspår. Det innebär att när företaget lämnar i en ansökan om marknadsgodkännande av vaccinet kommer den att behandlas snabbare än normalt.

3.8 Allmänheten hjälper forskare lokalisera proteiner via online-spel

Proteinerna är livets byggstenar och i det svenska forskningsprojektet *Human Protein Atlas* kartläggs och lokaliseras människans proteiner till olika organ och vävnader. I april 2016 släpptes den 15:e upplagan av proteinatlasen där också information om transkriptomet finns med. Transkriptomet är allt RNA i en viss vävnad vid en viss tidpunkt. Det ger en bild av vilka gener som är aktiva och hur aktiva de är (figur 10).

[ix] *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* och EU:s läkemedelsmyndighet, *European Medicines Agency (EMA)*

Project Discovery är ett av online-spel där allmänheten hjälper forskarna att analysera bilder av vävnader och lokalisera fluorescerande proteiner.[114–116] Gör man som spelare ett tillräckligt bra jobb får man poäng.

Intresset för spelet är långt mycket större än vad forskarna vågade hoppas på. Två månader efter starten i mars 2016 hade mer än 40 000 personer gått med i detta samarbetsprojekt mellan *Human Protein Atlas*, isländska *CCP Games* och schweiziska *Massively Multiplayer Online Science*.

3.9 Granskad forskningsstudie fälld för oredlighet i forskning

En forskningsstudie som vi redovisade i *Genteknikens utveckling 2014* (sidan 29 *4.4.5 Forskare transplanterar odlad matstrupe i råtta*) har fällts för oredlighet i forskning.[117,118] I september 2016 slog *Centrala etikprövningsnämndens Expertgrupp för oredlighet i forskning* fast att författarna till studien har gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning.[119,120] Expertgruppen lägger ansvaret på alla författare men framförallt på huvudförfattaren Paolo Macchiarini. Karolinska institutet har ännu en gång granskat artikeln och kommit fram till att fyra av de 23 författarna är ansvariga för de brister som finns i artikeln.[121,122] Institutet kommer att be tidskriften *Nature Communication* att dra tillbaka artikeln. I en kommentar skriver *Nature Communication* bland annat att de ska undersöka påståendena från etiknämndens expertgrupp.[123]

4 Växter

4.1 Genetiskt modifierade växter

Genetisk modifiering innebär att man för in en isolerad bit DNA i arvsmassan hos till exempel en växt. Det kan röra sig om en gen eller delar av en gen. DNA:t kan vara isolerat från samma art som man för in det i eller från en helt annan art. Vare sig man för in en potatisgen i en potatis eller en bakteriegen i en potatis så blir resultatet enligt EU:s lagstiftning[x] en genetiskt modifierad organism. Man kan med genmodifiering stänga av en gen eller lägga till en ny. I båda fallen får växten en ny egenskap, till exempel att skörden blir högre eller att den kan stå emot angrepp från skadegörare.

4.1.1 Effektivare fotosyntes och högre skörd

Med hjälp av solens energi omvandlar växter koldioxid och vatten till kolhydrater och syre. Fotosyntesapparaten kan skadas av för mycket solenergi och växter gör sig därför av med överskottsenergin i form av värme. Det gör att fotosyntesen hämmas. Att slå på denna skyddsprocess går snabbt, men att stänga av den när växten skuggas går desto långsammare. Enligt beräkningar kan denna tröghet i systemet kosta upp till 20 procent av den potentiella skörden.

I syfte att snabba upp växtens återgång till en effektiv fotosyntes när den hamnar i skugga testade forskarna att modifiera tobak med tre gener från backtrav. Både tobak och backtrav är så kallade modellväxter inom växtbiologin.[124] I fältförsök kunde forskarna visa att detta ledde till ett ökat koldioxidupptag och att tobakens produktivitet ökade med 15 procent. Nu arbetar forskarna med att modifiera kommersiellt intressanta grödor som ris, majs och vete på samma sätt.

[x] Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG

I november lämnade forskare vid *Rothamsted Research* i Storbritannien in en ansökan om att få genomföra fältförsök med genmodifierat vete.[125] I detta fall har forskarna lagt till en extra kopia av en gen vars enzym är inblandat i fotosyntesen. I växthus har det lett till en skördeökning på mellan 15 och 20 procent. Nu återstår att se om resultatet blir detsamma under fältförhållanden. Forskarna hoppas få klartecken från de brittiska myndigheterna så att de kan starta sina fältförsök våren 2017.

4.1.2 Ökad transport av kväve ger ökad sojabönsskörd

Sojabönan lever i symbios med bakterier som har förmågan att samla in kvävgas från luften och omvandla den till kväveformer som plantan använder som näringsämnen. Det kallas kvävefixering och gör det möjligt att minska användning av stall- eller konstgödsel.

Forskare vid *Washington State University* har via genmodifiering av sojaböna ökat transporten av kväve från bakterierna till plantan.[126] Det ledde till att bakterierna började fixera ännu mer kväve och att sojabönorna växte sig större och producerade 36 procent mer bönor än kontrollplantorna.

4.1.3 Gen från ätlig ormbunke ger bomull resistens mot vita flygare

Bomullsmjöllöss är släkt med bladlöss. Mjöllöss kallas också vita flygare. De suger växtsaft, sprider virus och utsöndrar honungsdagg, ett klibbigt sekret som är rikt på socker. Att lössen suger i sig växtsaft påverkar växten negativt och honungsdaggen är en grogrund för svampinfektioner. Lössen sprider dessutom nära tvåhundra växtvirus som i sin tur orsakar skördeförluster. Lössen suger saft från flera hundra olika växtarter.

Ormbunkar är motståndskraftiga mot insektsangrepp och extrakt från ormbunkar används bland annat i jordnötsodlingar för att bekämpa olika skadegörare. Forskare i Indien testade protein från 38 arter av ormbunke på bomullsmjöllöss och hittade ett protein i den ätliga ormbunken *Tectaria macrodonta* som var giftigt för lössen.[127]

Bomull modifierades med den gen som kodar för proteinet som är giftigt för bomullsmjöllöss. Det resulterade i bomullsplantor som var resistenta mot mjöllöss och därmed skyddade mot virus. En rad andra insektsarter studerades inklusive nyckelpiga. Ingen av dessa påverkades negativt av ormbunksproteinet. En första studie på råttor visade inte några negativa effekter på försöksdjuren.

4.1.4 Insektsresistent aubergine

Aubergine är en billig och populär gröda i Asien och en viktig källa till inkomst för lantbrukare. Den allvarligaste skadegöraren på aubergine i Asien är larver av fjärilsarten *Leuconides orbonalis*. Larverna angriper auberginens blad, blommor och frukt och kan orsaka skördeförluster på upp till 80 procent. För att skydda sina odlingar besprutar filippinska lantbrukare med en rad olika insektsmedel mellan 20 och 70 gånger per säsong. Det är kostsamt, riskerar lantbrukarnas hälsa och kan skada miljön.

Så kallade cry-gener har använts flitigt för att ta fram insektsresistenta sorter av bomull och majs. De kallas då *Bt*-grödor. Det finns också *Bt*-aubergine som i Asien kallas *Bt*-brinjal. Den aubergine som ursprungligen modifierades har korsats in i olika sorter i Indien, Bangladesh och Filippinerna.

Under 2013 godkändes fyra sorter av *Bt*-aubergine i Bangladesh där de började odlas året därpå. I Indien godkändes *Bt*-aubergine redan 2009, men året därpå införde ett moratorium mot odling av den genmodifierade auberginen, ett moratorium som fortfarande gäller.

I Filippinerna har man genomfört fältförsök under tre säsonger.[128] Fem olika varianter av *Bt*-aubergine jämfördes med motsvarande omodifierade plantor. Beroende på säsong, auberginesort och vilket försöksfält de odlades på var 49-93 procent av frukten hos den omodifierade auberginen skadad på grund av insektsangrepp. Motsvarande siffror för *Bt*-auberginen var 0,1 till 4,2 procent. Forskarna menar att denna effektiva kontroll av skadegörare kan minska behovet av bekämpningsmedel dramatiskt.

4.1.5 Modifiering av växtprotein gör att växten känner igen angrepp från flera patogener

Växter kan upptäcka en patogen (sjukdomsframkallare) genom att känna av den skada den orsakar. Med hjälp av ett enzym klyver patogenen ett av växtens proteiner på ett visst ställe och det är när det sker som växtens immunsystem vaknar. Som svar på angreppet producerar växten ett protein som startar en kaskad av försvarsmekanismer. Växtens försvar känner bara igen vissa patogeners angrepp. En viss patogen kan klippa upp växtproteinet på ett ställe som gör att angreppet går växten obemärkt förbi.

Genom mindre ändringar i en gen som kodar för ett skyddsprotein hos växter kunde forskare få växter att känna igen angrepp från flera patogener.[129] Tillvägagångssättet kan liknas vid en musfälla där man genom att byta ut betet kan fånga andra djur än möss.

Experimenten utfördes på modellväxten backtrav och forskarna använde klassisk genmodifiering. Nu arbetar de vidare med grödor som sojaböna och korn och testar att använda genomredigering istället för genmodifiering. På det sättet kan man göra ändringar direkt i växtens arvsmassa utan att något nytt DNA tillförs.

Tekniken skulle enligt forskarna kunna användas för att ge växter ett hållbart skydd mot olika typer av patogener som svampar, algsvampar, nematoder, bakterier och virus.

4.1.6 2Blades Foundation – från labbänken till åkern

Den tekniska utvecklingen inom molekylärbiologin har gjort att kunskapen om växters immunsystem och samspelet mellan växter och skadegörare ökat markant de senaste åren. Det är dock i relativt få fall den kunskapen tillämpats i växtförädlingen.

Stiftelsen *2Blades Foundation* har som mål att ta den grundläggande kunskapen från labbänken till åkern.[130] De stödjer forskning och utveckling av grödor med resistens mot olika skadegörare. Resistensegenskaper skyddar grödan mot angrepp från skadegörare så att användningen av växtskyddsmedel kan minska. Förr eller senare överlistar dock skadegöraren växtens försvar. Beroende på försvarsmekanism och skadegörare kan det ta olika lång tid. *2Blades Foundation* har satt upp en rad kriterier för att stödja ett projekt. Det ska bland annat röra sig om en allvarlig växtsjukdom och resistensen ska vara hållbar över tid. Det ska också saknas möjligheter att utveckla en resistent gröda via konventionell förädling.

Ett av de projekt *2Blades Foundation* stödjer har utvecklat en metod för att snabbt identifiera resistensgener i växtmaterial.[131,132] Vilda släktingar till våra odlade grödor bär på många olika resistensgener, men korsas en gröda med en vild släkting följer andra oönskade egenskaper med. Det ideala är att ha flera olika resistensgener i samma sort av gröda. Flera resistensgener med olika verkningsmekanismer gör att det tar betydligt längre tid för skadegöraren att överlista grödans försvar. Därför arbetar forskarna med att isolera olika resistensgener och med hjälp av genteknik föra in dem i odlade grödor.

Ett annat projekt är förädling av sojaböna för resistens mot svampsjukdomen asiatisk sojabönsrost.[131,133] Inom detta projekt har man modifierat sojaböna med en

gen från duvärt (en nära släkting till sojaböna). Duvärtsgenen producerar ett mottagarprotein som gör att sojabönan känner igen rostsvampen. Det leder till att sojabönan aktiverar sitt eget försvar mot skadegöraren.

2Blades Foundation stödjer också ett projekt där man isolerat en resistensgen från potatissläktingen amerikansk nattskatta.[131,134] Genen ger potatis motståndskraft mot bladmögel.

Andra forskningsprojekt de stödjer har som mål att förädla kassava för motståndskraft mot virus- och bakteriesjukdomar och citrusfrukter för resistens mot bakterier.

4.1.7 Genetiskt modifierad fruktsallad? Rosa ananas, lila lime och svamptålig och hållbar banan

I december 2016 uttalade sig en amerikansk myndighet[xi] om en genetiskt modifierad ananas.[135] Myndigheten ansåg att anansen är säker som livsmedel. Ananasen är rosa och har tagit fram av *Del Monte Fresh Produce*. Den rosa färgen bildas eftersom det enzym som omvandlar det rosa pigmentet lykopen till det gula pigmentet beta-karoten har stängts av. Lykopen är det pigment som gör tomater röda och vattenmeloner rosa.

I oktober 2016 gav australiensiska *Office of the Gene Technology Regulator* forskare tillstånd att få genomföra fältförsök med genetiskt modifierad banan.[136,137] Bananen är genetiskt modifierad för att bättre tåla en svampsjukdom orsakad av svampen fusarium. Forskargrupper i USA och Israel har tillsammans tagit fram bananer där de stängt av två olika gener så att själva frukten håller längre.[138]

Fortfarande på utvecklingsstadiet finns limefrukt i olika röda och lila nyanser.[139,140] Där har man genmodifierat växten så att de producerar mycket av det röd-lila färgämnet antocyanin. Limen har modifierats med gener från röda vindruvor och blodapelsin.

Det finns studier som visar på att lykopen och antocyanin har hälsofrämjande effekter på människa.[141–145] Lykopen och antocyanin anses till exempel minska risken för cancer och hjärt- och kärlsjukdomar.

[xi] *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*

4.1.8 Antalet företag och institut som använder genmodifiering som ett redskap i växtförädlingen ökar

Enligt en rapport från generaldirektoratet *Joint Research Center* (*JRC*) ökar antalet företag och forskningsinstitutioner som använder genmodifiering vid växtförädling.[146] Det gäller både förädling för livsmedel och foder och för industriella tillämpningar.

I dagsläget är det främst multinationella företag med huvudkontor i USA och Europa som utvecklar genmodifierade grödor, men andra företag och offentliga institutioner vinner mark. De flesta nyetablerade företagen är baserade i USA och Asien (särskilt i Indien) och de offentliga institutionerna som utvecklar genetiskt modifierade växter finns främst i Indien och Kina. Förädlare i Afrika och Sydamerika har också blivit mer aktiva när det gäller genmodifiering i växtförädlingen.

Länder som Brasilien, Indien och Kina och flera länder i Afrika fokuserar på ett brett spektrum av grödor för den inhemska marknaden, till exempel banan och kassava. Industriländerna satsar mer på stora grödor som sojaböna och majs.

Antalet genmodifierade växter som odlas kommersiellt och de som är i olika stadier av utvärdering för marknadsgodkännande har mer än fördubblats mellan åren 2008 och 2014. Det gör att inblandning av små mängder material från genmodifierade grödor i partier med konventionella grödor ökar.

4.1.9 Frågeställningar som rör genetiskt modifierade grödor och deras utsläppande på marknaden

I tidskriften *Journal of Agricultural and Food Chemistry* rapporteras om diskussionerna från symposiet *Challenges Associated with Global Adaption of Agricultural Biotechnology* (på *2014 IUPAC International Congress of Pesticide Chemistry*).[147] Författarna representerar olika universitet, växtförädlingsföretag och myndigheter. Rapporten handlar om olika frågeställningar som rör GM-grödor och deras utsläppande på marknaden.

Författarna anser att lagstiftning och policyer påverkar kommersialiseringen av genmodifierade grödor. Detta påverkar utvecklingsländer och små företag mer än industriländer och stora internationella företag, då de har jämförelsevis sämre resurser.

Multinationella växtförädlingsföretag har de resurser som krävs för att uppfylla de regelverk som finns i världen. De har pengarna och kunskapen. Dessa resurser

saknas helt eller delvis hos mindre företag och privata och offentliga institutioner. Detta gör att många produkter aldrig når marknaden utan slutar som en publikation i en vetenskaplig tidskrift.

Flera länder i världen har lagstiftning rörande genetiskt modifierade grödor. Dessa lagar är olika vilket, enligt rapporten, leder till olika praktiska problem:

- Samma gröda bedöms olika. En gröda kan regleras som en genetiskt modifierad organism i ett land, men inte i ett annat.
- Utvärderingen tar olika tid. En gröda kan alltså vara godkänd i ett land och inte godkänd i ett annat samtidigt.
- Vissa grödor är endast av intresse för en lokal marknad och endast godkända för denna marknad. Dessa lokalt godkända grödor kan av misstag hamna i partier som skaexporteras. Det innebär att hela partiet måste förstöras.
- Olika länder har olika tillgång till olika typer av expertis som ska göra bedömningar.

Teknikutveckling inom bioteknik och genmodifiering driver på utvecklingen av insektsresistenta, herbicidtoleranta, stresståliga grödor och grödor med förändrat näringsinnehåll. Med hjälp av genteknik kan man föra in egenskaper som är svåra att förbättra med traditionell växtförädling.

4.1.10 Analys av bekämpningsmedelsanvändningen vid odling av genetiskt modifierade grödor

Forskare har jämfört användningen av herbicider (ogräsmedel) och insektsmedel i USA under perioden 1998 till 2011.[148] De jämförde användningen i odlingar med genetiskt modifierad glyfosattolerant sojaböna, glyfosattolerant majs och insekts-resistent majs med övrig sojaböns- och majsodling.

Forskarna använde sig av två beräkningsmodeller för att följa användningen av växtskyddsmedel. I den första modellen beräknades den totala mängden aktiv ingrediens som kilogram per hektar. Den andra är en matematisk modell, som på engelska kallas *Environmental impact quotient*, där ett EIQ-värde beräknas för varje aktiv ingrediens i ett första steg. I nästa steg multipliceras detta EIQ-värde med hur mycket aktiv ingrediens som har använts.

Olika aktiva ingredienser väger olika mycket och varierar i toxicitet. Enligt *National Academy of Science* är kilogram aktiv ingrediens per hektar ett oanvändbart mått när det gäller att analysera risker för människa och miljö. De

avråder därför från att enbart använda detta mått.[149] Författarna till den nu publicerade artikeln påpekar själva att det inte är ett tillförlitligt mått.

Tanken bakom den matematiska modellen, som artikelförfattarna använde, är att ta hänsyn till riskerna för människa och miljö med ett visst växtskyddsmedel. Modellen utvecklades i början av 1990-talet och har använts sedan dess. Ända sedan modellen publicerades första gången har kritik riktats mot den. Modellen har analyserats i detalj och man har visat på flera brister med den. Till exempel kan över 25 procent av det EIQ-värde ett visst växtskyddsmedel får förklaras av när i tid besprutningarna sker. Dessutom får relativt ofarliga ämnen ett oproportionerligt högt EIQ-värde.[149–152] Artikelförfattarna tar upp att även denna modell har brister.

I odlingar med glyfosattolerant sojaböna användes i snitt 28 procent mer herbicider än i odlingar där andra sorter av sojaböna odlades, räknat på kilogram aktiv ingrediens per hektar. När den matematiska modellen istället användes kunde de inte se någon skillnad. För glyfosattolerant majs och insektsresistent majs var användningen av växtskyddsmedel lägre än i odlingar med andra majssorter. Resultaten för majs var snarlika oavsett vilken av de två beräkningsmodellerna som användes.

Eftersom datasetet som användes inte innehöll någon information om glyfosattoleranta ogräs, valde författarna en annan metod. De antog att en ökad andel av glyfosattoleranta ogräs följs av en ökad användning av andra herbicider än glyfosat. Utifrån detta antagande analyserade de ökningen av andra herbicider än glyfosat i odlingarna med glyfosattolerant sojaböna. Under 1998 användes 0,71 kilo mindre av andra herbicider per hektar i odlingar med glyfosattolerant sojaböna jämfört med odlingar av andra sorter av sojaböna. 2011 var skillnaden mindre, 0,48 kilo per hektar. Detsamma gällde glyfosattolerant majs, det vill säga gapet till odlingar med övriga majssorter minskade mellan åren 1998 och 2011.

4.2 Genomredigerade växter

Med genomredigering går det att göra riktade förändringar i arvsmassan som leder till en ny egenskap. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar. De första tekniker som användes var zinkfingernukleas-tekniken och tekniker som bygger på meganukleaser. De började utvecklas under 1990-talet. Under 2009 började TALEN-tekniken användas och under 2013 fick CRISPR/Cas9-tekniken sitt stora genomslag. En orsak till CRISPR/Cas9-teknikens stora genombrott är att den är betydligt enklare och billigare att använda än de tidigare teknikerna. Även om forskningspublikationer där CRISPR/Cas9 använts har ökat dramatiskt de senaste åren används fortfarande de äldre teknikerna.[153–164]

Det har även utvecklats en variant av CRISPR-tekniken där ett annat nukleas än Cas9 används för att klippa upp DNA. Det heter Cpf1 och klyver DNA på ett lite annat sätt än Cas9 vilket troligtvis gör det lättare att föra in hela gener. Cpf1 är dessutom mindre än Cas9 och ökar antalet platser i arvsmassan som kan klippas itu. CRISPR/Cpf1-tekniken har bland annat använts för att genomredigera ris.[165–167]

Gensaxar kan användas för att byta ut enstaka baspar i en gen. De kan också användas för att skapa en mutation på en förutbestämd plats i arvsmassa så att proteinproduktionen från en viss gen hämmas. Oavsett tillvägagångssätt får växten en ny egenskap.

Enligt EU:s lagstiftning är en organism som tagits fram med hjälp av mutagenes en genetiskt modifierad organism, men den undantas reglering. Huruvida riktade mutationer som skapats med hjälp av gensaxar ska undantas eller inte har diskuterats inom EU i snart 10 år. I USA kan den som utvecklar en ny växtsort och är osäker på om den ska regleras eller inte skicka ett så kallat *Letter of Inquiry* till Jordbruksdepartementet. Departementet har vid flera tillfällen de senaste åren meddelat att grödor som redigerats med hjälp av TALEN eller CRISPR/Cas9 inte är att betrakta som genetiskt modifierade produkter, och att de därför inte omfattas av den amerikanska lagstiftningen.

Gensaxar kan också användas som verktyg för att föra in en gen på en viss plats i arvsmassan. I detta fall blir resultatet en genetiskt modifierad organism som regleras.

4.2.1 Grönt ljus i USA för genomredigerade trädgårdschampinjoner, majs och potatis

Forskare vid *Pennsylvania State University* har använt CRISPR/Cas9 på trädgårdchampinjon.[168] Med tekniken har de avlägsnat några få baspar i en gen, vilket lett till att den inaktiverats. När genen är aktiv producerar den ett enzym som gör att champinjoner mörknar när de utsätts för tryck. Totalt finns sex kopior av denna gen i champinjon och i ett första skede har en av dessa inaktiverats. Forskarna arbetar vidare med att slå ut ytterligare kopior av genen och planerar att starta ett företag. Jordbruksdepartementet i USA har meddelat att champinjonerna inte är att betrakta som genetiskt modifierade produkter som omfattas av lagstiftningen.

Även en majs vars stärkelse bara innehåller amylopektin har fått klartecken. Den har utvecklats av företaget *DuPont Pioneer* med hjälp av CRISPR/Cas9. Majs-stärkelse består vanligtvis av amylopektin och amylos. [169–171]

Jordbruksdepartementet i USA har även bedömt att en potatis som utvecklats av företaget *Calyxt* med hjälp av TALEN-tekniken inte är någon reglerad produkt.[169,172,173] Potatisen har fått en gen utslagen som gör att den inte mörknar vid tryck som kan uppkomma vid skörd och hantering. Andra produkter som *Calyxt* utvecklar är sojaböna med olivoljeliknande olja, raps vars olja har lägre halt av mättat fett och vete där den komponent i gluten som kan orsaka problem för vissa människor avlägsnats.

4.2.2 Monsanto skriver licensavtal om gensaxar

I september 2016 meddelande företaget *Monsanto* att de tecknat ett globalt icke-exklusivt licensavtal med Broadinstitutet, som innebär att *Monsanto* kan använda CRISPR/Cas9 för förädling av jordbruksgrödor.[174] Veckan innan hade det tyska företaget *Bayer* köpt *Monsanto* för 128 dollar per aktie vilket innebär ett värde på affär om 66 miljarder dollar.[175]

I början av oktober meddelade *Monsanto* att de tecknat ett licensavtal med företaget *Dow AgroScience*, som innebär att de kan använda genomredigerings-tekniken *EXZACT Precision Technology*.[176] Tekniken är en zinkfingernukleas-teknik som utvecklats av *Dow AgroScience* under ett exklusivt licensavtal med *Sangamo Bioscience Inc*. I början av 2017 tecknades ytterligare ett licensavtal mellan Broadinstitutet och *Monsanto* som innebär att Monsanto även kan använda CRISPR/Cpf1.[177]

4.2.3 Potatis med förändrad stärkelsekvalité och potatis som klarar kylförvaring bättre

Potatisförädling är en långsam och komplicerad process. Det beror på att potatisen har en mycket komplex arvsmassa. Den har till exempel fyra kopior av varje kromosom som dessutom är väldigt olika varandra när det gäller varianter av generna de bär på.

Korsar man två potatissorter i syfte att föra över en egenskap från en sort till en annan följer många andra, icke önskvärda egenskaper med. Intressanta egenskaper kan också gå förlorade. Med genomredigeringstekniken CRISPR/Cas9 kan man däremot ändra enstaka gener och därmed ändra en enskild egenskap direkt i en viss potatissort.

Forskare vid *Sveriges lantbruksuniversitet* har med hjälp av CRISPR/Cas9 skapat riktade mutationer som stängt av de fyra kopiorna av en gen som är nödvändig för att amylos ska bildas i knölarna.[178,179] Amylos är en av de två molekyler som bygger upp stärkelse. Den andra molekylen kallas amylopektin.

Amylos och amylopektin har olika användningsområden. För att få de önskade egenskaperna för ett visst tillämpningsområde modifieras ofta stärkelsen kemiskt. En del av dessa modifieringsprocesser kan orsaka miljöproblem och enligt forskarna är det därför en fördel om den stärkelsesort man behöver produceras direkt i potatisen. Den potatissort vars arvsmassa forskarna redigerat är en stärkelsepotatis. Det är en särskild typ av potatis som används för stärkelseframställning och inte som matpotatis.

Kylförvaring är ett vanligt sätt att bevara potatis under en längre tid. Kylan kan leda till att sockerarten sackaros omvandlas till glukos och fruktos i knölarna. När potatisen behandlas vid höga temperaturer kommer glukos och fruktos att reagera med aminosyror i potatisen. Det resulterar i bruna potatisprodukter som smakar bittert och har förhöjda halter av akrylamid. Enligt EFSA[xii] är akrylamid potentiellt cancerframkallande.[180,181]

Forskare vid företaget *Calyxt* har med hjälp av TALEN-tekniken stängt av genen för det enzym i potatis som omvandlar sackaros till glukos och fruktos.[182] Det resulterade i potatischips med ljusare färg och lägre halt av akrylamid.

4.2.4 Torktåligare majs med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9

Etylen är ett växthormon som påverkar träd så att de fäller sina löv och gör att blommor börjar vissna. När växter utsätts för stress som torka och höga temperaturer ökar produktionen av etylen. I majs finns en gen vars proteinprodukt hämmar etylen. Det har tidigare visats att om man ökar produktionen från denna gen med hjälp av genmodifiering så blir växten mer torktålig.

Forskare har utnyttjat CRISPR/Cas9 för att öka produktionen av etylenhämmande protein och därmed få en ökad skörd vid torka.[183] De bytte ut startsekvensen för den majsgen de ville öka produktionen från mot en startsekvens från en annan majsgen som producerar mer protein.

[xii] Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, *European Food Safety Authority (EFSA)*

4.2.5 Genomredigerade tomater

Tomat härstammar från Sydamerika, nära ekvatorn. Den vilda tomatens blomningstid är beroende av dagslängden. Ju längre dagar desto längre tid tar det innan vildtomaten blommar. Den domesticerade tomaten är däremot relativt okänslig för dagslängd. Man säger att den är dagslängdsneutral. Forskare har studerat tomat och vildtomat och kommit fram till vad som är grunden till denna skillnad. Att tomaten är dagslängdsneutral beror på en mutation i en så kallad anti-florigengen. Tomaten introducerades till Medelhavsområdet under 1600-talet. Man tror att det redan då fanns exemplar som bar på mutationen och att det därför fungerade att odla dem vid Medelhavet och senare längre norrut. Mutationen gör att det bildas mycket lite anti-florigen i tomat, men genen är inte helt utslagen. Det bildas lite anti-florigen även i den domesticerade tomaten.

Nu har forskare använt CRISPR/Cas9 och helt slagit ut en anti-florigengen i tomat.[184] Resultatet blev plantor som satte frukt betydligt snabbare än normalt. Genom att skapa ytterligare en mutation fick tomatplantorna dessutom ett mer kompakt växtsätt. Forskarna menar att de genomredigerade tomaterna skulle kunna odlas längre norrut och att samma typ av mutationer kan ge samma egenskaper i andra växter som majs, vete och sojaböna.

Tomater mjuknar när de mognar. Det beror bland på att det cellulosarika höljet kring varje cell luckras upp. Det finns över 50 gener som är eller kan vara inblandade i cellväggsmodifieringar vid fruktmognad. Många tomatsorter bär på en mutation som gör att de mognar långsammare och därmed är mer hållbara över tid. Mutationen gör dessvärre också att de får sämre smak, att de inte blir riktigt röda och att näringsinnehållet blir sämre.

Forskare har tystat en av de gener som är kopplade till cellväggsmodifieringar vid fruktmognad via så kallad RNAi-teknik och fått fram tomater som kan lagras under längre tid utan att förstöras.[185] Detta utan att några andra aspekter av mognadsprocessen påverkades. Det fanns heller inga skillnader i halterna av de ämnen som påverkar smak, arom och färg. Forskarna har också stängt av genen för det cellväggsmodifierande enzymet med hjälp av CRISPR/Cas9 med samma resultat.

Den första genmodifierade grödan som marknadsintroducerades var *Flavr Savr*-tomaten.[147,186,187] Den började säljas i USA 1994. Också i den hade en gen som påverkar cellväggarna stängts av, men inte samma gen som forskarna nu stängt av med RNAi respektive CRISPR/Cas9.

4.2.6 Plantor utan pollen med hjälp av meganukleaser

Hybridsorter framställs genom att två inavlade föräldralinjer som sinsemellan är olika korsas med varandra. Att de är inavlade innebär att de båda kromosomerna i ett kromosompar är nära nog identiska. Om till exempel den ena kromosomen i ett kromosompar bär på ett anlag för röd blomfärg så gör den andra det också.

Fördelarna med hybridsorter är att man får en enhetlig och högavkastande gröda. Korsningar för att få fram hybridutsäde görs i stor skala i fält. Genom att odla en linje som är hansteril (saknar fungerande pollen) intill en linje som producerar pollen vet förädlaren att de fröer som produceras är den enhetliga korsnings-produkt som eftersträvas.

Majs har separata han- och honblommor. Det gör det möjligt att fysiskt avlägsna hanblommorna där ståndarna med sitt pollen finns. Det är betydligt svårare när det gäller grödor som har ståndare och pistill i samma blomma. Det finns dock bland annat raps som via konventionell förädling förlorat förmågan att producera pollen. I en vetenskaplig artikel beskriver forskare vid företaget *DuPont Pioneer* hur de med hjälp av en form av gensax som kallas meganukleaser producerat hansterila plantor från ris och durra.[188] De riktade in sin sax mot en gen som är viktig vid pollenutvecklingen. När genen inaktiverades blev plantorna hansterila.

4.2.7 Andra växter som genomredigerats

Växtvirus orsakar stora skördeförluster världen över. Genom att stänga av en gen i gurka med hjälp av CRISPR/Cas9 har forskare tagit fram en gurka som är mot-ståndskraftig mot tre olika virus.[189]

Under 2016 har forskare även visat att CRISPR-Cas9 fungerar effektivt i bland annat Chardonnaydruvan, äppelsorten *Golden delicious*, petunia, ris, vete, durumvete, majs, en gummiproducerande maskrosart från Kazakstan och opiumvallmo.[190–198]

5 Lagstiftningsfrågor och samhället

5.1 Fransk domstol begär förhands-avgörande från EU-domstolen

När en nationell domstol ska ta ställning till en EU-rättslig fråga och det är oklart hur lagstiftningen ska tolkas kan den begära ett så kallat förhandsavgörande från EU-domstolen. Det är ett sätt att garantera att EU-rätten tillämpas enhetligt. EU-domstolens beslut ska tillämpas inte bara av den domstol som begärt förhands-avgörandet utan av alla nationella domstolar i medlemsstaterna.

Under 2016 begärde Frankrikes högsta administrativa domstol (*Conseil d'État*) ett förhandsavgörande av EU-domstolen som gäller genomredigeringstekniker i de fall de används för att skapa riktad mutagenes (Mål C-528/16 Begäran om förhands-avgörande).[199,200] Den franska domstolens frågor inkluderade om organismer fram-tagna med riktad mutagenes omfattas av det undantag som gäller organismer framtagna med hjälp av konventionell mutagenes, det vill säga att de inte regleras. Konventionell mutagenes innebär att det skapas slumpmässiga mutationer över hela arvsmassan med hjälp av kemikalier eller strålning. I lagstiftningen står endast begreppet mutagenes, utan någon ytterligare definition.

EU-domstolen ska också ta ställning till om det finns utrymme för medlems-staterna att själva bedöma om riktad mutagenes leder till en genetiskt modifierad organism som ska regleras eller inte. Domstolen ska också bedöma om det strider mot försiktighetsprincipen att tillåta att genomredigerade organismer släpps ut på marknaden.

Bakgrunden är att en rad organisationer, bland annat Jordens vänner, krävt av domstolen att Frankrikes motsvarighet till miljöbalken ska ändras så att den omfattar genomredigeringstekniker. De kräver med andra ord att genomredigerade organismer ska regleras som genetiskt modifierade organismer.

5.2 Hanteringen av genetiskt modifierade livsmedel och foder kritiseras av ombudsmannen

Efter det att en ansökan om marknadsgodkännande lämnats in har kommissionen enligt den EU-gemensamma lagstiftning tre månader på sig att lägga fram förslag till beslut för den ständiga kommittén för växter, djur, livsmedel och foder (PAFF-kommittén). I de fall PAFF-kommittén inte når kvalificerad majoritet och inte heller nästa instans, omprövningskommittén, fattar något beslut kan kommissionen ta beslut.

I början av 2016 meddelade den europeiska ombudmannen Emily O´Reilly att EU-kommissionen har misslyckats att lägga fram förslag till beslut rörande godkännande av genmodifierade livsmedel och foder inom den i lagstiftningen angivna tidsramen.[201] Vidare ansåg ombudsmannen att kommissionen misslyckats att inom rimlig tid fatta beslut när kvalificerad majoritet bland medlemsstaterna inte uppnåtts. Dessa misslyckanden från kommissionens sida utgör enligt ombudsmannen administrativa missförhållanden.

5.3 Begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade växter

Under 2016 kom slutbetänkandet *Möjlighet att begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade växter i Sverige* (SOU 2016:22) och skickades ut på remiss.[202–204] Under 2015 gav regeringen en särskild utredare i uppdrag att analysera och föreslå hur direktiv (EU) 2015/412[xiii] kan genomföras i svensk lag. Det är valfritt för varje EU-land att genomföra direktivet i nationell rätt.[96,203]

Remissvaren kan i huvudsak delas in i tre grupper. En grupp ansåg att direktivet ska införas i svensk lagstiftning, en annan att det inte ska det. En tredje grupp bekräftade inte i sina remissvar om de var för eller mot införandet av direktivet. Många av remissvaren hade synpunkter på hur direktivet ska införas i svensk lagstiftning om det ska införas.

[xiii] Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/412 av den 11 mars 2015 om ändring av direktiv 2001/18/EG vad gäller medlemsstaternas möjlighet att begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade organismer inom sina territorier.

5.4 Jordbruksverket granskade risk-bedömning av genetiskt modifierade växter och växtprodukter

I december 2015 fick Jordbruksverket i uppdrag av regeringen att beskriva hur riskbedömningen av genetiskt modifierade växter och växtprodukter går till i Sverige och inom EU.[205] Rapporten publicerades på Jordbruksverkets webbplats under sommaren 2016.[206,207] I uppdraget ingick bland annat att göra en sammanställning av hur långsiktiga miljöeffekter och effekter på de organismer man inte har för avsikt att bekämpa (icke-målorganismer) har bedömts av EFSA[xiv] och svenska myndigheter de senaste fem åren. Jordbruksverket fick även i uppgift att granska hur Europaparlamentets kritik mot EFSA:s miljöriskbedömning av majsen 1507 tagits om hand av EFSA och kommissionen.

Jordbruksverket ansåg att kommissionen inte har överskridit sina genomförande-befogenheter enligt direktiv 2001/18/EG[xv]. Skulle kommissionen anpassa sig till parlamentets uppmaning att inte föreslå godkännande av några nya genetiskt modifierade organismer och att inte förnya tillstånd förrän riskbedömnings-metoderna avsevärt förbättrats skulle den inte följa bestämmelserna i direktivet 2001/18/EG. Jordbruksverket bedömer att Europaparlamentets kritik av EFSA, EU-kommissionen och riskbedömningsprocessen inte är befogad och att den samlade riskbedömningsprocessen är ändamålsenlig.

5.5 Nagoyaprotokollet genomförs i svensk lagstiftning

Under 2016 beslöt riksdagen att genomföra det så kallade Nagoyaprotokollet i svensk lagstiftning.[208–214] EU har ratificerat protokollet och genomfört det i unionen genom en förordning. Syftet med de svenska bestämmelserna är att Sverige ska kunna ratificera Nagoyaprotokollet och följa EU-förordningen.

Nagoyaprotokollet är ett tilläggsprotokoll till konventionen om biologisk mångfald och reglerar hur genetiska resurser och traditionella kunskaper om genetiska

[xiv] Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, *European Food Safety Authority (EFSA)*

[xv] Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG

resurser får införskaffas, hur de får användas inom forskning och produktutveckling och hur vinster från användningen ska fördelas. Både kommersiell forskning som akademisk forskning omfattas av Nagoyaprotokollet.

Genetiska resurser definieras som genetiskt material av faktiskt eller potentiellt värde. Genetiskt material definieras som ”varje material av växt-, djur-, mikroorganism- eller annat ursprung som innehåller enheter av arvsmassa”. Det mänskliga genomet undantas reglering, liksom växtgenetiska resurser som används för livsmedel och jordbruk och patogener som är ett hot mot människors hälsa. Växtpatogener som angriper odlade grödor är däremot inte undantagna.

Som svar på promemorian *Lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet* ansåg flera instanser att det var oklart hur lagstiftningen skulle tolkas och tillämpas.[215–219] Det uttrycktes också oro över hur lagstiftningen kan komma att påverka grundforskningen.

Göteborgs botaniska trädgård konstaterade till exempel att många oklarheter kvarstod och att det vore synnerligen olyckligt om tillämpningen ledde till att arbetet med att utforska och bevara den biologiska mångfalden försvårades. De menade att promemorians förslag var så allmänt hållna att det fanns en uppenbar risk att så skulle bli fallet.[220] Vidare ansåg Artdatabanken att de komplicerade reglerna och de föreslagna straffsatserna kan komma att allvarligt hämma forskningen om den biologiska mångfalden.[221] Naturhistoriska riksmuseet lyfte särskilt fram vikten av att tillämpningen av regler och administrativa åtgärder görs på ett sätt som inte hindrar eller allvarligt försvårar det forskningsarbete som bedrivs med stöd av naturhistoriska samlingar.[218]

Sveriges lantbruksuniversitet påpekade att modellorganismer är ett viktigt verktyg inom biologisk och medicinsk forskningen.[219] För att ge forskare över hela världen fri tillgång till forskningsresultat, genetisk information och genetiska konstruktioner har internationella resurscenter byggts upp. Om modellorganismer omfattas av lagstiftningen ser lantbruksuniversitetet att det sannolikt kommer att hämma forskningen. Lantbruksuniversitetet ansåg vidare att vilda släktingar till lantbruksgrödor bör undantas reglering. Detta eftersom växtförädling i hög utsträckning är en internationell verksamhet och vilda växter är viktiga för den globala livsmedelsförsörjningen och möjligheterna att utveckla ett hållbart lantbruk. De påpekade också att definitionen av en genetisk resurs i Nagoyaprotokollet bygger på föreställningen att varje art har en unik och beständig uppsättning arvsanlag som utgör artens essens, men att modern biologisk forskning har visat att så inte är fallet.

5.6 USA inför märkning av genmodifierade livsmedel

I slutet av juli 2016 skrev president Obama under lagen *National Bioengineered Food Disclosure Law*.[222] Till skillnad mot EU:s förordning om märkning och spårbarhet[xvi] gäller den amerikanska märkningslagstiftningen endast genmodifierade livsmedel och inte foder. Enligt lagen ska jordbruksministern inom två år fastställa en nationell märkningsstandard för genmodifierade livsmedel, samt fastställa krav och förfaranden som ministern anser nödvändiga. Ett livsmedel får endast märkas i enlighet med den lagstiftning ministern utarbetar.

Det finns vissa krav i lagen som ministern har att följa. Bland annat att det är förbjudet att märka djur som utfodrats med foder som innehåller eller består av genmodifierat material. Märkningen kan vara en text, en symbol eller en kod som kan läsas av med hjälp av exempelvis en mobil. Vidare ska ministern bestämma ett tröskelvärde för hur mycket genmodifierat material det får finnas i en produkt innan den ska märkas. Det ska också finnas märkningsalternativ för små förpackningar.

I lagen står vidare att ett genetiskt modifierat livsmedel som genomgått de federala myndigheternas granskningsprocess inte ska betraktas som säkrare än, eller inte lika säker som, den omodifierade motsvarigheten enbart på grund av att livsmedlet är genmodifierat.

Definitionen av genmodifierade livsmedel i lagen är livsmedel som modifierats med hjälp av rekombinant-DNA-teknik och där modifieringen inte kan fås via konventionell förädling eller hittas i naturen.

5.7 Patentstrid om gensaxen CRISPR/Cas9

Det pågår en strid om de immateriella rättigheterna som ligger till grund för CRISPR/Cas9-tekniken.[223–228]

I maj 2012 ansökte Jennifer Doudna vid universitetet i Kalifornien om patent efter det att hennes forskargrupp förändrat bakterie-DNA med hjälp av CRISPR/Cas9. Med på patentansökan var Emmanuelle Charpentier som bland annat arbetat vid

[xvi] Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1830/2003 av den 22 september 2003 om spårbarhet och märkning av genetiskt modifierade organismer och spårbarhet av livsmedel och foderprodukter som är framställda av genetiskt modifierade organismer och om ändring av direktiv 2001/18/EG

Umeå universitet. Drygt ett halvår senare lämnade Feng Zhang vid Broadinstitutet in en patentansökan där han visade att tekniken kunde användas på celler som är mer komplexa än bakterieceller, som till exempel celler från mus och människa. Zhang ansökte om och beviljades ett snabbspår och hans patentansökan beviljades i april 2014. Zhang har sedan dess beviljats flera patent som rör tekniken i både USA och i Europa.

I samband med att Zhangs första patent beviljades bad Doudna att *US Patent and Trademark Office* skulle undersöka vem som först uppfann genomredigerings-tekniken. Sedan denna förfrågan beviljades i januari 2016 har de rivaliserande forskningsinstitutionerna lämnat in hundratals dokument till patentdomstolen.

Den 6 december 2016 hölls en utfrågning vid patentdomstolen där motparternas advokater fick lägga fram sina synpunkter inför de tre domarna som ska avgöra patenttvisten. Dom i målet väntas i februari 2017.

6 Sekvensbestämda arvsmassor och analyser av proteiner och metaboliter

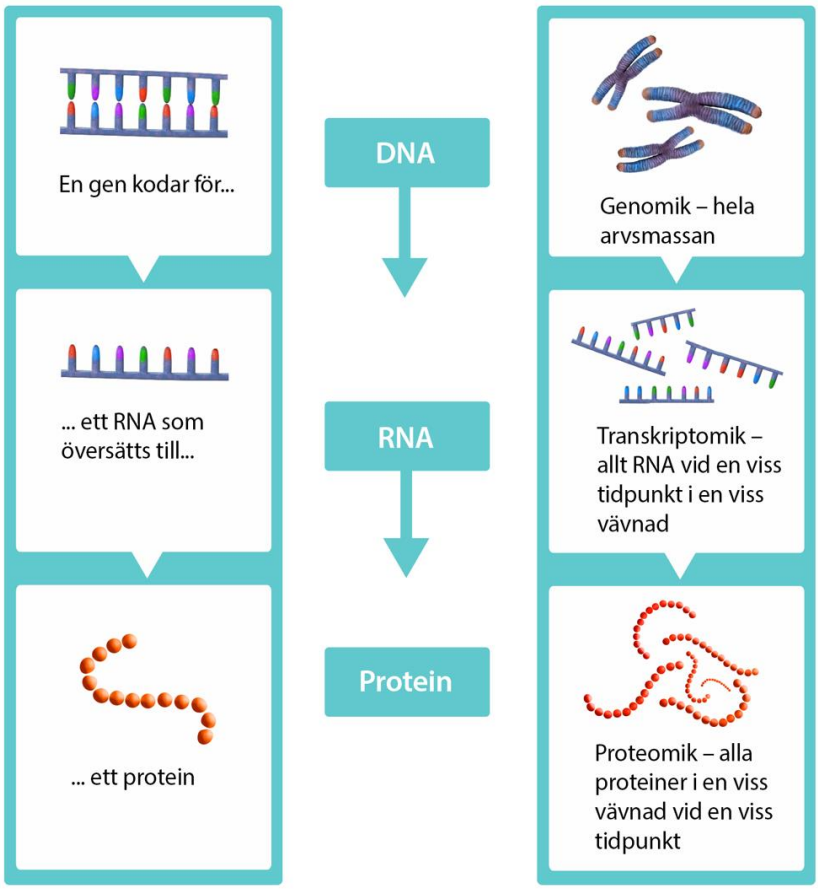
6.1 Om sekvensbestämning

Varje år publiceras det allt fler sekvensbestämda arvsmassor (jämför bland annat *Genteknikens utveckling 2014* och *2015*).[96,118] Vid sekvensbestämning tar man reda på vilka baspar som finns i en DNA-molekyl och i vilken ordning de sitter. Det är inte bara arvsmassan, det vill säga DNA, som sekvensbestäms, utan också det så kallade transkriptomet (figur 10). Transkriptomet utgörs av RNA och ger en ögonblicksbild av aktiviteten hos arvsmassan. Det går också att sekvensbestämma ett protein.

I årets rapport har vi valt att sammanställa ett urval av sekvensbestämda organismer (tabell 2). En del av sekvenserna representerar hela arvsmassan, det vill säga allt DNA i cellkärnan, mitokondrien och kloroplasten. I andra fall är det DNA i cellkärnan, mitokondrien eller kloroplasten som sekvensbestämts.

6.1.1 Sekvensbestämning av prickig dvärgmal

Prickig dvärgmal saknar fjäll, liksom de flesta andra malartade fiskar.[229] Arvsmassan hos prickig dvärgmal sekvensbestämdes under 2016, liksom transkriptomet. Genom att jämföra arvsmassan och transkriptomet hos prickig dvärgmal med flera andra fiskarter, kunde forskarna ta fram en grupp av kandidatgener som kan vara kopplade till bildningen av fiskfjäll.



Figur 10. Inom genetiken kan man välja att studera en gen i taget (den vänstra spalten) eller många gener samtidigt (den högra spalten). Genen eller generna kan studeras på DNA-nivå. Det gör man till exempel när man sekvensbestämmer hela arvsmassan.

Det går också att undersöka genen när den har aktiverats och översatts till RNA eller protein. Forskare studerar allt RNA, det vill säga transkriptomet, för att förstå hur arvsmassan hos en viss organism reagerar vid en viss tidpunkt eller behandling eller i en viss vävnad men också för att förstå hur själva arvsmassan är uppbyggd. I andra fall är forskarna intresserade av en viss typ av RNA.

Inom proteomiken studerar man alla proteiner vid en viss tidpunkt i en viss vävnad. Av praktiska skäl är det ännu omöjligt att analysera alla proteiner i ett sådant prov. Man studerar snarare flera proteiner eller en viss grupp av proteiner. På ett liknande sätt kan man studera de flesta andra ämnen som finns i en cell eller vävnad vid en viss tidpunkt. Då kallas det metabolomik. Copyright: Gunilla Elam.

6.1.2 Ålgräs, den första marina växten att bli sekvensbestämd

Ålgräs (som numer kallas bandtång) är en av få vattenlevande växter som blivit sekvensbestämd.[230,231] Ålgräs finns på norra halvklotet i både Atlanten och Stilla havet. I Sverige är det vanligt med ålgräs utmed Västkusten och i södra Östersjön. Det går att hitta ålgräs längre norrut i Östersjön, men det avtar med sjunkande salthalt.

När forskarna jämförde arvsmassans sekvens hos ålgräs med arvsmassan hos andmat och landlevande växter kunde de se att ålgräset saknar vissa grupper av gener, till exempel gener för UV-skydd (som inte är lika viktigt för en växt som lever i havet). Ålgräset hade dessutom gener som anpassar växten för att leva i en salt miljö.

6.1.3 Transposoner orsakar dvärgväxt hos kejsarvinda

Kejsarvindan är en prydnadsväxt, vars arvsmassa bestämdes under 2016.[232] Sedan 1600-talet har den odlats i Japan, och det finns mer än 1 500 linjer. Genetiken hos kejsarvinda har studerats de senaste hundra åren. Forskarna hoppas att den sekvensbestämda arvsmassan ska vara till hjälp i det fortsatta arbetet med att studera kejsarvindans genetik.

Forskarna publicerade arvsmassan i cellkärnan, i mitokondrien och i kloroplasten. För att underlätta arbetet med att bestämma de olika generna i arvsmassan studerade forskarna transkriptom i olika delar av växten. Bland annat identifierade de en grupp av transposoner som kallas *TPN1*. Dessa transposoner orsakar bland annat mutationer som leder till att plantor blir små. Transposoner är en typ av gener som ”hoppar” runt i arvsmassan. När de hoppar runt orsakar de förändringar i arvsmassans sekvens, det vill säga de orsakar mutationer.

6.1.4 Mitokondrier sekvensbestämda hos kvastormbunkar

Mitokondriesekvensen och -transkriptomet hos två arter av kvastormbunkar bestämdes under 2016.[233] Det var första gången som mitokondriernas arvsmassa bestämdes hos ormbunksväxter. Tidigare så har mitokondriernas arvsmassa bestämts huvudsakligen hos gömfröiga växter som till exempel backtrav. Några få mitokondriesekvenser har bestämts inom gymnospermer (till exempel gingko) och lummerväxter (till exempel lopplumrar).

Författarna till studien använde de två nya mitokondriesekvenserna för att jämföra med redan befintliga sekvenser från andra arter och på så sätt få mer information om hur olika växter är släkt och hur evolutionen kan ha skett.

Tabell 2. I tabellen finns ett urval av sekvensbestämda organismer. Det kan till exempel vara hela eller delar av arvsmassan som är sekvensbestämd. Några referenser beskriver hur proteomet och metabolomet ser ut. Det kan vara för första gången som arten är sekvensbestämd eller så har den sekvensbestämts flera gånger tidigare. I tabellen är inte bara organismer inkluderade, det förekommer också sekvenserade virus. För definition av genom, transkriptom och proteom, se figur 10.

Art		
Svenska	**Engelska**	**Latin**
Bakterier, urdjur och andra enkla eukaryoter, virus		
38 arter legionella	Legionella species	*Legionella* [234]
bakterie	bacterium	*Capnocytophaga spp* [235]
bakterie	bacterium	*Chlamydia trachomatis* [236]
bakterie	Strain NI1060, oral bacterium	- [237]
ebolavirus	Ebola virus	- [238]
urdjur	protozoan	*Hammondia hammondi* [239]
urdjur	protozoan	*Toxoplasma gondii* [239]
virus	Apple chlorotic leaf spot virus (ACLSV)	- [240]
zikavirus	Zika virus	- [241–243]
Djur		
31 arter trögdjur	Xenarthra species	*Xenarthra spp* [244]
fästing	tick	*Ixodes scapularis* [245]
gris (12 individer)	pig (12 individuals)	*Sus scrofa* [246]
havsanemoner	sea anemone	*Aiptasia* [247]
honungsbi, tambi	honey bee	*Apis mellifera* [248,249]
japanskt jätteostron	Pacific oyster (4 shell colours)	*Crassostrea gigas* [250]
mjöllöss	citrus spiny whitefly	*Aleurocanthus spiniferus* [251]
människa	human	*Homo sapiens* [252–254]
prickig dvärgmal	channel catfish	*Ictalurus punctatus* [229]
rundmask	roundworms	*Parastrongyloides trichosuri* [255]
rundmask	roundworms	*Rhabditophanes sp. KR3021* [255]
rundmask	threadworm	*Strongyloides spp* [255]
talgoxe	great tit	*Parus major* [256]
vägglus	common bedbug	*Cimex lectularius* [257–260]
zebrafisk	zebrafish	*Danio rerio* [261]
Växter, svampar, chromista		
10 arter lövträd	hardwood species	- [262]
asp	aspen	*Populus tremula* [263]
backtrav	thale cress	*Arabidopsis thaliana* [264,265]
bomull	cotton	*Gossypium hirsutum* [266]
kejsarvinda	Japanese morning glory	*Ipomoea nil* [232]
kvastormbunkar	adder's tongue fern	*Ophioglossum californicum* [233]
kvastormbunkar	whisk fern	*Psilotum nudum* [233]
poppelkorsning	poplar cross	*P. tremula x P. alba* [263]
praktvindor	beach morning glory	*Ipomoea imperati* [267]
ris	rice	*Oryza sativa* [268]
rosensköna	rosy periwinkle	*Catharanthus roseus* [269]
sockertall	sugar pine	*Pinus lambertiana* [270]
sötpotatis	sweetpotato	*Ipomoea batatas* [267]
te	tea	*Camellia sinensis* [271]
ålgräs	common eelgrass	*Zostera marina* [230]

7 Ordlista

På *Genteknikmämndens* webbplats *genteknik.nu* finns en mer omfattande ordlista. Om ett ord saknas här kan det finnas på *http://genteknik.nu/referenser/*.

A, B, C

Allel — En gen kan ha två eller flera varianter. Dessa varianter kallas alleler. Se homozygot.

Aminosyror — Byggstenarna i proteiner.

Anlag — Är ett annat ord för arvsanlag eller gen. Se homozygot.

Antibiotika — Samlingsbegrepp för de läkemedel som används för att behandla infektioner orsakade av bakterier.

Antigen — Ett kroppsfrämmande ämne som orsakar en reaktion hos immunförsvaret.

Arabidopsis — Modellväxten backtrav kallas ofta arabidopsis (se backtrav).

Art — Se släkte.

Arvsmassa — Den totala mängden DNA i en cell. Ett annat namn är genom.

Bacillus thuringiensis — En jordbakterie som bildar cry-proteiner som är giftiga för vissa insektsarter.

Backtrav — Det svenska namnet på *Arabidopsis thaliana*, en modellväxt inom växtbiologin.

Baspar — DNA-spiralen är en dubbelsträngad molekyl. De två strängarna binds samman via kvävebaserna. Kvävebasen adenin (A) binder alltid till kvävebasen tymin (T) och bildar basparet A-T. Kvävebasen guanin (G) binder till kvävebasen cytosin (C) och de bildar basparet G-C.

Bt-gröda — En gröda som genmodifierats med en eller flera cry-gener från jordbakterien *Bacillus thuringiensis*. Grödan blir då resistent mot angrepp från vissa insektsarter.

Cellkärna — Cellkärnan är ett utrymme eller avdelning inuti i cellen. Cellkärnan har ett eget membran och innehåller det mesta av arvsmassan i cellen. Celler med cellkärna kallas eukaryota celler och celler utan cellkärna kallas prokaryota celler.

CRISPR/Cas9 — En teknik som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan. Förkortningen CRISPR står för *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*.

Cry-gener — Kodar för cry-proteiner som är giftiga för vissa insektsarter. Olika cry-gener har använts för att, med hjälp av gen-modifiering, ta fram insektsresistenta grödor. Generna är isolerade från jordbakterien *Bacillus thuringiensis* och grödorna kallas Bt-grödor.

D, E, F

EU-direktiv — Sätter upp vilka mål som medlemsländerna ska uppnå. Länderna får själva bestämma hur dessa mål ska uppnås.

DNA — Förkortning av deoxyribonukleinsyra (ursprungligen från engelskans *deoxyribonucleic acid*). Det kemiska ämnet (molekylen) som bär arvsanlagen (generna).

Domesticerad — De genetiska förändringar en vild djur- eller växtart genomgår när den via mänsklig påverkan blir mer eller mindre beroende av människan. Husdjur och odlade grödor är domesticerade.

EFSA — Den Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten (*European Food Safety Authority*).

Evolution — Evolution betyder utveckling. När man använder begreppet evolution inom biologin så brukar man tänka på de genetiska förändringar som sker hos en art över tid.

Embryo — Ett tidigt stadium i ett djurs eller en växts utveckling.

Enzymer — Proteiner som utför (katalyserar) kemiska reaktion.

Familj — Se släkte.

Fertil — Förmåga till fortplantning.

Fotosyntes — Den process i växter som med hjälp av energi från solen omvandlar koldioxid och vatten till kolhydrater, syre och vatten.

Fältförsök — Försök med grödor eller andra levande organismer i miljön.

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

G, H, I

Gen	En bit av arvsmassan. Ofta är en gen en ritning över hur ett protein ska konstrueras, men det finns också gener som ger upphov till RNA som inte översätts till proteiner.
Gendrivare	DNA-sekvenser som gör att en egenskap sprids snabbare i en population. CRISPR/Cas9 kan användas som gendrivare.
Genetik	Ärftlighetslära.
Genetisk modifiering	Innebär att man med hjälp av genteknik för in en bit DNA i en organisms arvsmassa för att ge den en ny egenskap.
Genkniv	Se genomredigering.
Genom	Se arvsmassa.
Genomik	Ett forskningsområde där struktur och funktion av en organisms hela genom (arvsmassa) studeras.
Genomredigering	Riktade förändringar av arvsmassan. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar eller genknivar och inkluderar CRISPR/Cas9 och TALEN.
Gensax	Se genomredigering.
Genterapi	En behandlingsform som innebär att en korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad sjukdomsgen.
GM-gröda	Förkortning av genetiskt modifierad gröda.
GMO	Förkortning av genetiskt modifierad organism. Vanligtvis använt om en organism som tillförts en eller flera nya DNA-sekvenser. I lagstiftningen är även en organism som modifierats med hjälp av mutationsframkallande ämnen en GMO, men den undantas lagstiftningen.
Hemoglobin	Det protein i röda blodkroppar som transporterar syre till olika delar av kroppen.
Herbicid	Ogräsbekämpningsmedel.
Herbicidtolerant gröda	En gröda som tål ogräsbekämpningsmedel. Herbicid-toleranta grödor kan tas fram med hjälp av genmodifiering eller konventionell växtförädling.
Heterozygot	Se homozygot.

Homozygot Vanligtvis förekommer gener (kallas också anlag) i olika varianter, så kallade alleler. Många organismer har två kromosomer, en från mamma och en från pappa. Det innebär att det av varje gen finns två alleler, en på varje kromosom. När en viss individ har samma allel på båda kromosomerna så är den homozygot för just den genen. Har individen istället olika alleler så är den heterozygot.

Icke-målorganism Annan organism än den man vill bekämpa. Icke-målorganism kallas *non-target organism* på engelska.

J, K, L

Klinisk prövning En undersökning på människor av ett läkemedels eller en behandlings effekter.

Kloroplast och kloroplast-DNA Avgränsade utrymmen (organeller) i växter, alger och cyanobakterier. I kloroplasten sker fotosyntesen. Kloroplast-DNA är den arvsmassa som finns i kloroplasterna.

Kodar för Inom genetiken används begreppet "kodar för" när man vill beskriva vad en gen gör. Att en gen kodar för ett protein innebär att genen är beskrivningen av hur ett protein ska konstrueras.

Kontrollgrupp En grupp som ingår som jämförelse i en vetenskaplig studie.

M, N, O

Metabolit En metabolit är en ämnesomsättningsprodukt, det vill säga ett ämne som uppstår genom en kemisk process i cellerna hos olika organismer.

Metabolomik Analys av metaboliter i en viss vävnad vid en viss tidpunkt.

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

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

Mikroorganism Små organismer som vanligen består av en enda cell. Till mikroorganismerna räknas bakterier, arkéer, encelliga djur som amöbor och ciliater och encelliga alger. Svampar räknas som mikroorganismer så länge de lever som enstaka celler eller som trådar av celler, som i mögel. Mikroorganismer kallas också mikrober.

Mitokondrier och mitokondrie-DNA En typ av organeller som bland annat producerar energi i till exempel växt- och djurceller. Mitokondrie-DNA är den arvsmassa som finns i mitokondrierna.

Molekyl En molekyl består av minst två atomer eller joner. Vattenmolekyler består av en syreatom och två väteatomer.

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

Nukelas Enzymer som bryter ned DNA.

Nukleotider Byggstenarna i DNA och RNA.

Organell En organell är en del av en eukaryot cell. Organellen har vanligen ett membran och bildar på så sätt ett utrymme inom cellen. Cellkärnan, mitokondrierna och kloroplasterna är exempel på organeller.

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

P, Q, R

Patogen Något som framkallar sjukdom.

Promotor En styrsekvens som har betydelse för om och hur mycket en gen ska användas. Sitter precis före det område som kommer att ge upphov till en RNA-sträng. Detta sker genom att till exempel olika proteiner binder till promotorn och startar, stänger av, gasar eller bromsar processen.

Protein Molekyler som består av aminosyror och beskrivs av arvsmassan. Proteiner har många olika funktioner i organismer, till exempel transporterar de molekyler, utför kemiska processer och bygger upp membran.

Proteinkodande En typ av gener som kodar för proteiner.

Proteomik Analys av proteinerna i en viss vävnad vid en viss tidpunkt.

Resistens När en organism sägs vara resistent mot något är den motståndskraftig eller okänslig mot till exempel gifter, sjukdomar eller antibiotika.

RNA Förkortning av ribonukleinsyra (ursprungligen från engelskans *ribonucleic acid*). Den molekyl som bland annat fungerar som en budbärare mellan generna och de proteiner som generna kodar för.

RNA-interferens
RNAi En mekanism i växter, djur och människor som reglerar genaktiviteten. Via RNAi hämmas specifika gener så att inget eller mycket lite protein bildas. RNAi har bland annat använts för att, med hjälp av genmodifiering, få insektsresistenta grödor.

S, T, U

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

Släkte Växter och djur delas in i arter. Närbesläktade arter bildar en grupp som kallas släkte. Flera släkten bildar i sin tur en familj.

Somatisk genterapi Genterapi där kroppsceller (alltså inte könsceller) modifieras. De nya generna förs därmed inte vidare till kommande generationer.

Stamceller Ospecialiserade celler som har förmågan att utvecklas till alla olika celltyper som finns i en organism. De kan genomgå ett obegränsat antal celldelningar.

TALEN Genomredigeringsteknik som används för att skapa riktade förändringar i arvsmassan.

T-celler En typ av vita blodceller som spelar en viktig roll i immunförsvaret.

Transkriptom Allt RNA i en viss vävnad vid en viss tidpunkt. Transkriptomet ger en bild av vilka gener som är aktiva och hur aktiva de är.

Triploid kromosomuppsättning Tre kromosomer av varje sort. Banan har en triploid kromosomuppsättning, vilket gör att de är sterila. Människan och de allra flesta djur har två kromosomer av varje sort.

V, W, X, Y

Virus De minsta biologiska enheterna som kan infektera levande organismer. Virus förökar sig genom att med värdens hjälp tillverka fler viruspartiklar. Arvsmassan kan bestå av DNA eller RNA.

Z, Å, Ä, Ö

Zink-finger nukleas ZFN Genomredigeringsteknik för att introducera riktade förändringar i arvsmassan.

8 Referenser

De allra flesta referenser kommer från vetenskapliga tidskrifter. En del av dessa referenser är fritt tillgängliga (så kallade *open access* artiklar) andra måste man prenumerera på eller köpa på annat sätt. Om man har tillgång till ett universitets-bibliotek så bör de flesta referenser vara tillgängliga och gratis.

1. Nationalencyklopedin - mikroorganism. https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/mikroorganism. Accessed November 10, 2015.
2. Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG av den 6 maj 2009 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32009L0041. Accessed December 13, 2016.
3. nature.com - microbiota. *Nature*. http://www.nature.com/subjects/search?q=microbiota. Accessed November 10, 2015.
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *bioRxiv*. 2016:36103. doi:10.1101/036103.
5. Hesman Saey T. Body's bacteria don't outnumber human cells so much after all. *Sci News*. 2016;189(3):6. https://www.sciencenews.org/article/body's-bacteria-don't-outnumber-human-cells-so-much-after-all.
6. Cultrone A, Tap J, Lapaque N, Doré J, Blottière HM. Metagenomics of the human intestinal tract: from who is there to what is done there. *Curr Opin Food Sci*. 2015;4:64-68. doi:10.1016/j.cofs.2015.05.011.
7. Daniel R. The metagenomics of soil. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(6):470-478. doi:10.1038/nrmicro1160.
8. Handelsman J. Metagenomics: Application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(4):669-685. doi:10.1128/MBR.68.4.669.
9. Riesenfeld CS, Schloss PD, Handelsman J. Metagenomics: Genomic analysis of microbial communities. *Annu Rev Genet*. 2004;38:525-552. doi:10.1146/annurev.genet.38.072902.091216.
10. Näringsfattig kost kan ge outvecklad tarmflora. *sverigesradio.se*. 2016. http://sverigesradio.se/sida/artikel.aspx?programid=406&artikel=6371254. Accessed December 28, 2016.
11. Blanton L V., Charbonneau MR, Salih T, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science (80-)*. 2016;351(6275):aadd3311-1. http://science.sciencemag.org/content/351/6275/aad3311.
12. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529(7585):212-215. doi:10.1038/nature16504.
13. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016;7:10410. doi:10.1038/ncomms10410.
14. Martens EC. Microbiome: Fibre for the future. *Nature*. 2016;529(7585):158-159. doi:10.1038/529158a.
15. Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, et al. Ly6Chi monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. *Cell Rep*. 2016;15:1945-1956. doi:10.1016/j.celrep.2016.04.074.
16. Sanders L. Wiping out gut bacteria impairs brain. *Sci News*. 2016;189(13):14. https://www.sciencenews.org/article/wiping-out-gut-bacteria-impairs-brain.

17. Sanders L. Microbes can play games with the mind. *Sci News*. 2016;189(7):23. https://www.sciencenews.org/article/microbes-can-play-games-mind.

18. Agler MT, Ruhe J, Kroll S, et al. Microbial hub taxa link host and abiotic factors to plant microbiome variation. Waldor MK, ed. *PLOS Biol*. 2016;14(1):e1002352. doi:10.1371/journal.pbio.1002352.

19. Zhang J, Zhang Y, Li J, Liu M, Liu Z. Midgut transcriptome of the cockroach Periplaneta americana and its microbiota: Digestion, detoxification and oxidative stress response. Qiu X, ed. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155254. doi:10.1371/journal.pone.0155254.

20. Wagner MR, Lundberg DS, del Rio TG, Tringe SG, Dangl JL, Mitchell-Olds T. Host genotype and age shape the leaf and root microbiomes of a wild perennial plant. *Nat Commun*. 2016;7:12151. doi:10.1038/ncomms12151.

21. Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature*. 2016;540(7634):544-551. doi:10.1038/nature20796.

22. Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of "unculturable" human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature*. 2016;533(7604):543-546. doi:10.1038/nature17645.

23. Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science (80-)*. 2016;352(6289):1116-1120. http://science.sciencemag.org/content/early/2016/05/04/science.aad9948.

24. Drew L. Microbiota: Reseeding the gut. *Nature*. 2016;540(7634):S109-S112. doi:10.1038/540S109a.

25. Rosen M. Missing gut microbes linked to childhood malnutrition. *Sci News*. 2016;189(7):6. https://www.sciencenews.org/article/missing-gut-microbes-linked-childhood-malnutrition.

26. Blanton L V., Barratt MJ, Charbonneau MR, Ahmed T, Gordon JI. Childhood undernutrition, the gut microbiota, and microbiota-directed therapeutics. *Science (80-)*. 2016;352(6293):aad9359. http://science.sciencemag.org/content/352/6293/1533.

27. Benedict C, Vogel H, Jonas W, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab*. 2016;5:1175-1186. doi:10.1016/j.molmet.2016.10.003.

28. Roehe R, Dewhurst RJ, Duthie C-A, et al. Bovine Host Genetic Variation Influences Rumen Microbial Methane Production with Best Selection Criterion for Low Methane Emitting and Efficiently Feed Converting Hosts Based on Metagenomic Gene Abundance. Leeb T, ed. *PLOS Genet*. 2016;12(2):e1005846. doi:10.1371/journal.pgen.1005846.

29. Hong X, Chen J, Liu L, et al. Metagenomic sequencing reveals the relationship between microbiota composition and quality of Chinese Rice Wine. *Sci Rep*. 2016;6:26621. doi:10.1038/srep26621.

30. Ryu T, Seridi L, Moitinho-Silva L, et al. Hologenome analysis of two marine sponges with different microbiomes. *BMC Genomics*. 2016;17:158. doi:10.1186/s12864-016-2501-0.

31. Zhang Y, Skaar I, Sulyok M, Liu X, Rao M, Taylor JW. The Microbiome and Metabolites in Fermented Pu-erh Tea as Revealed by High-Throughput Sequencing and Quantitative Multiplex Metabolite Analysis. Melcher U, ed. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157847. doi:10.1371/journal.pone.0157847.

32. Marzano M, Fosso B, Manzari C, et al. Complexity and Dynamics of the Winemaking Bacterial Communities in Berries, Musts, and Wines from Apulian Grape Cultivars through Time and Space. Moreno-Hagelsieb G, ed. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157383. doi:10.1371/journal.pone.0157383.

33. Kostka JE, Weston DJ, Glass JB, Lilleskov EA, Shaw AJ, Turetsky MR. The Sphagnum microbiome: new insights from an ancient plant lineage. *New Phytol*. 2016;211:57-64. doi:10.1111/nph.13993.

34. Metcalf JL, Xu ZZ, Weiss S, et al. Microbial community assembly and metabolic function during mammalian corpse decomposition. *Science (80-)*. 2016;351(6269):158-162. http://science.sciencemag.org/content/351/6269/158.long. Accessed December 28, 2016.

35. Rascovan N, Carbonetto B, Perrig D, et al. Integrated analysis of root microbiomes of soybean and wheat from agricultural fields. *Sci Rep*. 2016;6:28084. doi:10.1038/srep28084.

36. Uroz S, Oger P, Tisserand E, et al. Specific impacts of beech and Norway spruce on the structure and diversity of the rhizosphere and soil microbial communities. *Sci Rep*. 2016;6:27756. doi:10.1038/srep27756.

37. amsilk, adidas. Adidas unveils world's first performance shoe made from amsilk's biosteel fiber. *amsilk*. 2016.

38. AMSilk. *amsilk*. https://www.amsilk.com/home/. Accessed December 1, 2016.

39. New engineered spider silk has potential to unseat dragon silk as worlds strongest recombinant silk fiber. *Kraig_Biocraft_Laboratories*. 2016. http://www.kraiglabs.com/new-engineered-spider-silk-has-potential-to-unseat-dragon-silk-as-world-strongest-recombinant-silk-fiber/. Accessed December 1, 2016.

40. Spider silk technology company Kraig biocraft laboratories. *Kraig Biocr Lab*. http://www.kraiglabs.com/. Accessed December 1, 2016.

41. Biosteel Goat. *Cent PostNatural Hist*. 2014. http://postnatural.org/Specimen-Vault/Biosteel-Goat. Accessed December 1, 2016.

42. Burt A. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proc Biol Sci*. 2003;270(1518):921-928. doi:10.1098/rspb.2002.2319.

43. Oye KA, Esvelt K, Appleton E, et al. Biotechnology. Regulating gene drives. *Science (80-)*. 2014;345(6197):626-628. doi:10.1126/science.1254287.

44. Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife*. 2014;3:e03401. doi:10.7554/eLife.03401.

45. Gene drive overdrive. *Nat Biotechnol*. 2015;33(10):1019-1021. doi:10.1038/nbt.3361.

46. Ledford H. CRISPR, the disruptor. *Nature*. 2015;522(7554):20-24. doi:10.1038/522020a.

47. Gantz VM, Bier E. The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science (80-)*. 2015;348(6233):442-444. doi:10.1126/science.aaa5945.

48. Bohannon J. Biotechnology. Biologists devise invasion plan for mutations. *Science (80-)*. 2015;347(6228):1300. doi:10.1126/science.347.6228.1300.

49. Hammond A, Galizi R, Kyrou K, et al. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector Anopheles gambiae. *Nat Biotechnol*. 2016;34:78-83. doi:10.1038/nbt.3439.

50. Gantz VM, Jasinskiene N, Tatarenkova O, et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito Anopheles stephensi. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(49):E6736–E6743. doi:10.1073/pnas.1521077112.

51. Target Malaria. http://targetmalaria.org/. Accessed January 11, 2017.

52. The_National_Academies_of_Sciences_Engineering_and_Medicine. *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. Washington, DC: The National Academies Press; 2016. doi:10.17226/23405.

53. Callaway E. "Gene drive" moratorium shot down at UN biodiversity meeting. *http://www.nature.com*. 2016. doi:10.1038/nature.2016.21216.

54. Hauschild J, Petersen B, Santiago Y, et al. Efficient generation of a biallelic knockout in pigs using zinc-finger nucleases. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(29):12013-12017. doi:10.1073/pnas.1106422108.

55. Tan W, Proudfoot C, Lillico SG, Whitelaw CBA. Gene targeting, genome editing: from Dolly to editors. *Transgenic Res*. 2016;25:273-287. doi:10.1007/s11248-016-9932-x.

56. Carlson DF, Lancto CA, Zang B, et al. Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nat Biotechnol*. 2016;34(5):479-481. doi:10.1038/nbt.3560.

57. For Livestock Producers. *Recombinetics*. 2016. http://www.recombinetics.com/precise-gene-editing/for-livestock-farming/. Accessed January 12, 2016.

58. *Djurskyddsbestämmelser Nötkreatur*. Jönköping: Jordbruksverket; 2011. http://webbutiken.jordbruksverket.se/sv/artiklar/djurskyddsbestammelser-notkreatur-2.html.

59. Wang X, Cai B, Zhou J, et al. Disruption of FGF5 in cashmere goats using CRISPR/Cas9 results in more secondary hair follicles and longer fibers. Polejaeva I, ed. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164640. doi:10.1371/journal.pone.0164640.

60. Shi B, Ding Q, He X, et al. Tβ4-overexpression based on the piggyBac transposon system in cashmere goats alters hair fiber characteristics. *Transgenic Res*. 2016. doi:10.1007/s11248-016-9988-7.

61. Wargelius A, Leininger S, Skaftnesmo KO, et al. Dnd knockout ablates germ cells and demonstrates germ cell independent sex differentiation in Atlantic salmon. *Sci Rep*. 2016;6:21284. doi:10.1038/srep21284.

62. DeWitt MA, Magis W, Bray NL, et al. Selection-free genome editing of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. *Sci Transl Med*. 2016;8(360):360ra134. http://stm.sciencemag.org/content/8/360/360ra134. Accessed December 1, 2016.

63. Boeke JD, Church G, Hessel A, et al. The genome project-write. *Science (80-)*. 2016;353(6295):126-127. http://science.sciencemag.org/content/353/6295/126.

64. Callaway E. Plan to synthesize human genome triggers mixed response. *Nature*. 2016;534(7606):163-163. doi:10.1038/nature.2016.20028.

65. Dance A. Synthetic human genome set to spur applications. *Nat Biotechnol*. 2016;34(8):796-797. doi:10.1038/nbt0816-796b.

66. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. CD19 CAR–T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123-2138. doi:10.1172/JCI85309.

67. Reardon S. First CRISPR clinical trial gets green light from US panel. *Nature*. 2016. doi:10.1038/nature.2016.20137.

68. Cyranoski D. First trial of CRISPR in people. *Nature*. 2016;535(7613):476-477. doi:10.1038/nature.2016.20302.

69. Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature*. 2016;539(7630):479-479. doi:10.1038/nature.2016.20988.

70. Ren J, Liu X, Fang C, Jiang S, June CH, Zhao Y. Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition. *Clin Cancer Res*. 2016. doi:0.1158/1078-0432.CCR-16-1300.

71. World first use of gene-edited immune cells to treat “incurable” leukaemia, Great Ormond Street Hospital. http://www.gosh.nhs.uk/news/press-releases/2015-press-release-archive/world-first-use-gene-edited-immune-cells-treat-incurable-leukaemia. Accessed January 11, 2016.

72. Update on gene editing to treat leukaemia. 2016. http://www.gosh.nhs.uk/node/7361. Accessed January 12, 2017.

73. Phase I clinical trial utilising CAR T cells to treat refractory neuroblastoma has opened at GOSH. *http://www.gosh.nhs.uk*. 2016. http://www.gosh.nhs.uk/research-and-innovation/nihr-great-ormond-street-brc/brc-news/phase-i-clinical-trial-utilising-car-t-cells-treat-refractory-neuroblastoma-has-opened-gosh. Accessed January 12, 2017.

74. Clinical trial to investigate treatment of acute lymphoblastic leukaemia to open at GOSH. *http://www.gosh.nhs.uk*. 2016. http://www.gosh.nhs.uk/research-and-innovation/nihr-great-ormond-street-brc/brc-news/clinical-trial-investigate-treatment-acute-lymphoblastic-leukaemia-open-gosh. Accessed January 12, 2017.

75. Posey AD, Schwab RD, Boesteanu AC, et al. Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma. *Immunity*. 2016;44:1444-1454. doi:10.1016/j.immuni.2016.05.014.

76. Boice M, Salloum D, Mourcin F, et al. Loss of the HVEM tumor suppressor in lymphoma and restoration by modified CAR-T cells. *Cell*. 2016;167:405-418. doi:10.1016/j.cell.2016.08.032.

77. Mullin E. Deaths in CAR-T Trials Haunt Promising New Cancer Treatment.

https://www.technologyreview.com. 2016. https://www.technologyreview.com/s/603005/deaths-in-car-t-trials-haunt-promising-new-cancer-treatment/. Accessed January 12, 2017.

78. Bender E. Gene therapy: Industrial strength. *Nature*. 2016;537:S57-S59. doi:10.1038/537S57a.

79. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature*. 2015;526:351-360. doi:10.1038/nature15818.

80. McMahon MA, Cleveland DW. Gene therapy: Gene-editing therapy for neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1):7-9. doi:10.1038/nrneurol.2016.190.

81. Collins M, Thrasher A. Gene therapy: progress and predictions. *Proc R Soc London B Biol Sci*. 2015;282:20143003. doi:10.1098/rspb.2014.3003.

82. Chaveroux C, Bruhat A, Carraro V, et al. Regulating the expression of therapeutic transgenes by controlled intake of dietary essential amino acids. *Nat Biotechnol*. 2016;34(7):746-751. doi:10.1038/nbt.3582.

83. GlaxoSmithKline, FondazioneTelethon, OspedaleSanRaffaele. StrimvelisTM receives European marketing authorisation to treat very rare disease, ADA-SCID. *GlaxoSmithKline*. 2016. http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2016/strimvelistm-receives-european-marketing-authorisation-to-treat-very-rare-disease-ada-scid/. Accessed November 22, 2016.

84. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood*. 2016;128(1):45-54. doi:10.1182/blood-2016-01-688226.

85. EMA. Strimvelis. *Eur Med Agency*. 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003854/human_med_001985.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 22, 2016.

86. Dolgin E. Early clinical data raise the bar for hemophilia gene therapies. *Nat Biotechnol*. 2016;34(10):999-1001. doi:10.1038/nbt1016-999.

87. Suzuki K, Tsunekawa Y, Hernandez-Benitez R, et al. In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature*. 2016;540(7631):144-149. doi:10.1038/nature20565.

88. Bassuk AG, Zheng A, Li Y, Tsang SH, Mahajan VB. Precision medicine: genetic repair of retinitis pigmentosa in patient-derived stem cells. *Sci Rep*. 2016;6:19969. doi:10.1038/srep19969.

89. Reardon S. Light-controlled genes and neurons poised for clinical trials. *http://www.nature.com*. 2016. doi:10.1038/nature.2016.19886.

90. Traxler EA, Yao Y, Wang Y-D, et al. A genome-editing strategy to treat β-hemoglobinopathies that recapitulates a mutation associated with a benign genetic condition. *Nat Med*. 2016;22(9):987-990. doi:10.1038/nm.4170.

91. Dever DP, Bak RO, Reinisch A, et al. CRISPR/Cas9 β-globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nature*. 2016;539:384-389. doi:10.1038/nature20134.

92. Reardon S. Reports of "three-parent babies" multiply. *Nature*. 2016. doi:10.1038/nature.2016.20849.

93. Sanders L. "Three-parent baby" boy healthy so far. *Sci News*. 2016. https://www.sciencenews.org/article/three-parent-baby-boy-healthy-so-far. Accessed February 7, 2017.

94. Hesman Saey T. First "three-parent baby" born from nuclear transfer. *Sci News*. 2016. https://www.sciencenews.org/blog/science-ticker/first-"three-parent-baby"-born-nuclear-transfer. Accessed February 7, 2017.

95. Zhang J, Liu H, Luo S, et al. First live birth using human oocytes reconstituted by spindle nuclear transfer for mitochondrial DNA mutation causing Leigh syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(3, Supplement):e375-e376. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.004.

96. Genteknikнämnden. *Genteknikens Utveckling 2015*. Solna; 2016. http://www.genteknik.se/Uploads/Files/2015_Genteknikens_utveckling_m_odlingssiffror.pdf.

97. HFEA. *World First as Mitochondrial Donation Regulations Come into Force*. Human Fertilisation & Embryology Authority, Finsbury Tower 103-105, Bunhill Row, London, EC1Y 8HF; 2015. http://www.hfea.gov.uk/9946.html. Accessed January 11, 2016.

98. Callaway E. UK moves closer to allowing "three-parent" babies. *Nature*. 2016. doi:10.1038/nature.2016.21067.

99. HEFA. UK's independent expert panel recommends "cautious adoption" of mitochondrial donation in treatment. *http://www.hfea.gov.uk*. 2016. http://www.hfea.gov.uk/10559.html. Accessed January 12, 2017.

100. Greenfield A, ed. *Scientific Review of the Safety and Efficacy of Methods to Avoid Mitochondrial Disease through Assisted Conception: 2016 Update*. HEFA; 2016. http://www.hfea.gov.uk/docs/Fourth_scientific_review_mitochondria_2016.PDF.

101. HEFA. 33. Mitochondrial donation. 2016. http://www.hfea.gov.uk/9931.html. Accessed January 12, 2017.

102. HEFA. HFEA permits cautious use of mitochondrial donation in treatment, following advice from scientific experts. 2016. http://www.hfea.gov.uk/10563.html. Accessed January 12, 2017.

103. Callaway E. Second Chinese team reports gene editing in human embryos. *Nature*. 2016. doi:10.1038/nature.2016.19718.

104. Kang X, He W, Huang Y, et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33:581-588. doi:10.1007/s10815-016-0710-8.

105. Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell*. 2015;6(5):363-372. doi:10.1007/s13238-015-0153-5.

106. KI. Ny genteknik väcker etiska frågor. http://ki.se/forskning/ny-genteknik-vacker-etiska-fragor. Accessed January 26, 2017.

107. Callaway E. Gene-editing research in human embryos gains momentum. *Nature*. 2016;532(7599):289-290. doi:10.1038/532289a.

108. Callaway E. UK scientists gain licence to edit genes in human embryos. *Nature*. 2016;530(7588):18. doi:10.1038/nature.2016.19270.

109. Halley PD, Lucas CR, McWilliams EM, et al. Daunorubicin-loaded DNA origami nanostructures circumvent drug-resistance mechanisms in a leukemia model. *Small*. 2016;12(3):308-320. doi:10.1002/smll.201502118.

110. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 2016;539(7628):299-303. doi:10.1038/nature20104.

111. Vogel G. Are labmade human eggs coming soon? *Science (80-)*. 2016;354(6310):272. doi:10.1126/science.354.6310.272.

112. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)32621-6.

113. WHO. Final trial results confirm Ebola vaccine provides high protection against disease. *http://www.who.int*. 2016. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/ebola-vaccine-results/en/. Accessed January 10, 2017.

114. Peplow M. Citizen science lures gamers into Sweden's Human Protein Atlas. *Nat Biotechnol*. 2016;34(5):452-453. doi:10.1038/nbt0516-452c.

115. Project Discovery. *EVE Online*. 2016. https://www.eveonline.com/discovery/. Accessed December 1, 2016.

116. The Human Protein Atlas. http://www.proteinatlas.org/subcellular. Accessed December 1, 2016.

117. Sjöqvist S, Jungebluth P, Lim ML, et al. Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats. *Nat Commun*. 2014;5:3562. doi:10.1038/ncomms4562.

118. Gentekniknämnden. *Genteknikens Utveckling 2014*. Solna; 2015. http://www.genteknik.se/Uploads/Files/2014_Genteknikens_utveckling.pdf.

119. Etikprövningsnämnderna. Pressmeddelande: Begäranden om yttranden rörande Paolo Macchiarini. *http://www.epn.se*. 2016. http://www.epn.se/centrala-etikproevningsnaemnden/anslagstavla/pressmeddelande-begaeranden-om-yttranden-roerande-paolo-macchiarini/. Accessed January 2, 2017.

120. Etikprövningsnämnderna. Yttrande Dnr O 1-2016. *http://www.epn.se*. 2016. http://www.epn.se/media/2375/o-1-2016-expertgruppens-yttrande-160906.pdf. Accessed February 1, 2017.

121. KI. KI fäller Paolo Macchiarini och tre medförfattare för oredlighet i forskning. 2016. http://ki.se/nyheter/ki-faller-paolo-macchiarini-och-tre-medforfattare-for-oredlighet-i-forskning. Accessed January 2, 2017.

122. KI. Misstanke om oredlighet i forskning, beslut, Dnr 2-723/2016. 2016. http://ki.se/sites/default/files/beslut_20_dec_2016_nature_communications_723-2016.pdf.

123. Editorial Expression of Concern: Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats. *Nat Commun*. 2016;7:13310. doi:10.1038/ncomms13310.

124. Kromdijk J, Głowacka K, Leonelli L, et al. Improving photosynthesis and crop productivity by accelerating recovery from photoprotection. *Science (80-)*. 2016;354(6314):857-861. doi:10.1126/science.aai8878.

125. Rothamsted Research submits application to Defra for permission to carry out field trial with GM wheat plants. *http://www.rothamsted.ac.uk*. 2016. http://www.rothamsted.ac.uk/news-views/rothamsted-research-submits-application-defra-permission-carry-out-field-trial-with-gm-0. Accessed January 13, 2017.

126. Carter AM, Tegeder M. Increasing nitrogen fixation and seed development in soybean requires complex adjustments of nodule nitrogen metabolism and partitioning processes. *Curr Biol*. 2016;26:2044-2051. doi:10.1016/j.cub.2016.06.003.

127. Shukla AK, Upadhyay SK, Mishra M, et al. Expression of an insecticidal fern protein in cotton protects against whitefly. *Nat Biotechnol*. 2016;34(10):1046-1051. doi:10.1038/nbt.3665.

128. Hautea DM, Taylo LD, Masanga APL, et al. Field Performance of Bt Eggplants (Solanum melongena L.) in the Philippines: Cry1Ac Expression and Control of the Eggplant Fruit and Shoot Borer (Leucinodes orbonalis Guenée). Jurat-Fuentes JL, ed. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157498. doi:10.1371/journal.pone.0157498.

129. Kim SH, Qi D, Ashfield T, Helm M, Innes RW. Using decoys to expand the recognition specificity of a plant disease resistance protein. *Science (80-)*. 2016;351(6274):684-687. doi:10.1126/science.aad3436.

130. 2Blades Foundation. *2Blades Found*. http://2blades.org/. Accessed December 1, 2016.

131. Bent A. Resistance from relatives. *Nat Biotechnol*. 2016;34(6):620-621. doi:10.1038/nbt.3591.

132. Steuernagel B, Periyannan SK, Hernández-Pinzón I, et al. Rapid cloning of disease-resistance genes in plants using mutagenesis and sequence capture. *Nat Biotechnol*. 2016;34(6):652-655. doi:10.1038/nbt.3543.

133. Kawashima CG, Guimarães GA, Nogueira SR, et al. A pigeonpea gene confers resistance to Asian soybean rust in soybean. *Nat Biotechnol*. 2016;34(6):661-665. doi:10.1038/nbt.3554.

134. Witek K, Jupe F, Witek AI, Baker D, Clark MD, Jones JDG. Accelerated cloning of a potato late blight–resistance gene using RenSeq and SMRT sequencing. *Nat Biotechnol*. 2016;34(6):656-660. doi:10.1038/nbt.3540.

135. FDA. FDA Concludes Consultation on Pink Flesh Pineapple. *http://www.fda.gov*. 2016. http://www.fda.gov/food/newsevents/constituentupdates/ucm533075.htm. Accessed January 9, 2017.

136. OGTR. DIR 146 Limited and controlled release of banana genetically modified for disease resistance – Queensland University of Technology. *http://www.ogtr.gov.au*. 2016. http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/Content/dir146. Accessed January 9, 2017.

137. OGTR. Issue of licence DIR146 to Queensland University of Technology for the limited and controlled release of GM banana. *http://www.ogtr.gov.au*. 2016. http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/Content/dir146/$FILE/Notification of licence decision.pdf. Accessed January 9, 2017.

138. Elitzur T, Yakir E, Quansah L, et al. Banana MaMADS transcription factors are necessary for fruit ripening and molecular tools to promote shelf-life and food security. *Plant Physiol*. 2016;171:380-391. doi:10.1104/pp.15.01866.

139. Dutt M, Stanton D, Grosser JW. Ornacitrus: Development of Genetically Modified Anthocyanin-expressing Citrus with Both Ornamental and Fresh Fruit Potential. *J Am Soc Hortic Sci*. 2016;141(1):54-61. http://journal.ashspublications.org/content/141/1/54.abstract. Accessed January 10, 2017.

140. Genetically modified anthocyanin-expressing citrus developed. *http://www.ashs.org*. 2016. http://www.ashs.org/news/278696/Genetically-modified-anthocyanin-expressing-citrus-developed.htm. Accessed January 10, 2017.

141. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: Results from a double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Br J Dermatol*. 2016. doi:10.1111/bjd.15080.

142. Story EN, Kopec RE, Schwartz SJ, Harris GK. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2010;1:189-210. doi:10.1146/annurev.food.102308.124120.

143. de Pascual-Teresa S, Moreno DA, García-Viguera C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: A review of current evidence. *Int J Mol Sci*. 2010;11:1679-1703. doi:10.3390/ijms11041679.

144. He J, Giusti MM. Anthocyanins: Natural colorants with health-promoting properties. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2010;1:163-187. doi:10.1146/annurev.food.080708.100754.

145. Szajdek A, Borowska EJ. Bioactive compounds and health-promoting properties of berry fruits: A review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2008;63:147-156. doi:10.1007/s11130-008-0097-5.

146. Parisi C, Tillie P, Rodríguez-Cerezo E. The global pipeline of GM crops out to 2020. *Nat Biotechnol*. 2016;34(1):31-36. doi:10.1038/nbt.3449.

147. Huesing JE, Andres D, Braverman MP, et al. Global adoption of genetically modified (GM) crops: challenges for the public sector. *J Agric Food Chem*. 2016;64(2):394-402. doi:10.1021/acs.jafc.5b05116.

148. Perry ED, Ciliberto F, Hennessy DA, Moschini G. Genetically engineered crops and pesticide use in U.S. maize and soybeans. *Sci Adv*. 2016;2(8). http://advances.sciencemag.org/content/2/8/e1600850.

149. Committee_on_Genetically_Engineered_Crops:_Past_Experiences_and_Future_Prospects, Board_on_Agricultural_and_Natural_Resources, Division_on_Earth_and_Life_Studies, National_Academies_of_Sciences,_Engineering _and_Medicine. *Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2016. doi:10.17226/23395.

150. Dushoff J, Caldwell B, Mohler CL. Evaluating the environmental effect of pesticides: A critique of the environmental impact quotient. *Am Entomol*. 1994;40(3):180-184. doi:10.1093/ae/40.3.180.

151. Peterson RKD, Schleier JJ. A probabilistic analysis reveals fundamental limitations with the environmental impact quotient and similar systems for rating pesticide risks. *PeerJ*. 2014;2:e364. doi:10.7717/peerj.364.

152. Kniss AR, Coburn CW. Quantitative evaluation of the environmental impact quotient (EIQ) for comparing herbicides. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131200. doi:10.1371/journal.pone.0131200.

153. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*. 2013;31(7):397-405. doi:10.1016/j.tibtech.2013.04.004.

154. Le Provost F, Lillico S, Passet B, Young R, Whitelaw B, Vilotte J-L. Zinc finger nuclease technology heralds a new era in mammalian transgenesis. *Trends Biotechnol*. 2010;28(3):134-

141. doi:10.1016/j.tibtech.2009.11.007.

155. Grabher C, Joly J-S, Wittbrodt J. Highly efficient zebrafish transgenesis mediated by the meganuclease I-SceI. *Methods Cell Biol*. 2004;77:381-401. doi:10.1016/S0091-679X(04)77021-1.

156. Grabher C, Wittbrodt J. Meganuclease and transposon mediated transgenesis in medaka. *Genome Biol*. 2007;8(Suppl 1):S10. doi:10.1186/gb-2007-8-s1-s10.

157. Sprink T, Metje J, Hartung F. Plant genome editing by novel tools: TALEN and other sequence specific nucleases. *Curr Opin Biotechnol*. 2015;32:47-53. doi:10.1016/j.copbio.2014.11.010.

158. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science (80-)*. 2014;346(6213). http://science.sciencemag.org/content/346/6213/1258096. Accessed December 13, 2016.

159. Rath D, Amlinger L, Rath A, Lundgren M. The CRISPR-Cas immune system: Biology, mechanisms and applications. *Biochimie*. 2015;117:119-128. doi:10.1016/j.biochi.2015.03.025.

160. Wei C, Liu J, Yu Z, Zhang B, Gao G, Jiao R. TALEN or Cas9 – Rapid, efficient and specific choices for genome modifications. *J Genet Genomics*. 2013;40(6):281-289. doi:10.1016/j.jgg.2013.03.013.

161. Urnov FD, Rebar EJ, Holmes MC, Zhang HS, Gregory PD. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat Rev Genet*. 2010;11(9):636-646. doi:10.1038/nrg2842.

162. Tsai SQ, Joung JK. Defining and improving the genome-wide specificities of CRISPR–Cas9 nucleases. *Nat Rev Genet*. 2016;17(5):300-312. doi:10.1038/nrg.2016.28.

163. Kim H, Kim J-S. A guide to genome engineering with programmable nucleases. *Nat Rev Genet*. 2014;15(5):321-334. doi:10.1038/nrg3686.

164. Liu W, Yuan JS, Stewart Jr CN. Advanced genetic tools for plant biotechnology. *Nat Rev Genet*. 2013;14(11):781-793. doi:10.1038/nrg3583.

165. Xu R, Qin R, Li H, et al. Generation of targeted mutant rice using a CRISPR-Cpf1 system. *Plant Biotechnol J*. 2016. doi:10.1111/pbi.12669.

166. Hu X, Wang C, Liu Q, Fu Y, Wang K. Targeted mutagenesis in rice using CRISPR-Cpf1 system. *J Genet Genomics*. 2016. doi:10.1016/j.jgg.2016.12.001.

167. Zetsche B, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, et al. Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System. *Cell*. 2015;163:759-771. doi:10.1016/j.cell.2015.09.038.

168. Waltz E. Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. *Nature*. 2016;532(7599):293-293. doi:10.1038/nature.2016.19754.

169. USDA. Regulated article letters of inquiry. 2016. https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/Regulated+Article+Letters+of+Inquiry. Accessed January 13, 2017.

170. DuPont_Pioneer. Confirmation of Regulatory Status of Waxy Corn Developed by CRISPR-Cas Technology. *https://www.aphis.usda.gov*. 2015. https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/15-352-01_air_inquiry_cbidel.pdf. Accessed January 13, 2017.

171. APHIS. Confirmation of regulatory status of waxy corn developed by CRISPR-Cas technology. *https://www.aphis.usda.gov*. 2016. https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/15-352-01_air_response_signed.pdf. Accessed January 13, 2017.

172. Calyxt_INC. Confirmation that PPO_KO potato is not a regulated article. *https://www.aphis.usda.gov*. 2016. https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/16-090-01_air_inquiry_cbidel.pdf. Accessed January 13, 2017.

173. APHIS. Confirmation that PPO_KO potato is not a regulated article. *https://www.aphis.usda.gov*. 2016. https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/16-090-01_air_response_signed.pdf. Accessed January 13, 2017.

174. Monsanto. Monsanto Announces Global Licensing Agreement with Broad Institute on Key Genome-Editing Application. *http://news.monsanto.com/news-releases/all/all/all*. 2016. http://news.monsanto.com/press-release/corporate/monsanto-announces-global-licensing-agreement-broad-institute-key-genome-edi. Accessed January 13, 2017.

175. Monsanto. Bayer and Monsanto to Create a Global Leader in Agriculture. *http://news.monsanto.com/news-releases/all/all/all*. 2016. http://news.monsanto.com/Bayer-Monsanto-acquisition. Accessed January 13, 2017.

176. Monsanto. Monsanto and Dow AgroSciences Announce Global Licensing Agreement on EXZACT Precision Technology Genome-Editing Platform. *http://news.monsanto.com/news-releases/all/all/all*. 2016. http://news.monsanto.com/press-release/corporate/monsanto-and-dow-agrosciences-announce-global-licensing-agreement-exzact-pre. Accessed January 13, 2017.

177. Monsanto. Monsanto Announces Global Genome-Editing Licensing Agreement With Broad Institute For Newly-Characterized CRISPR System. *http://news.monsanto.com/news-releases/all/all/all*. 2016. http://news.monsanto.com/press-release/corporate/monsanto-announces-global-genome-editing-licensing-agreement-broad-institute. Accessed January 13, 2017.

178. Andersson M, Turesson H, Nicolia A, Fält A-S, Samuelsson M, Hofvander P. Efficient targeted multiallelic mutagenesis in tetraploid potato (Solanum tuberosum) by transient CRISPR-Cas9 expression in protoplasts. *Plant Cell Rep*. 2017;36:117-128. doi:10.1007/s00299-016-2062-3.

179. Hofvander P, Andersson M, Samuelsson M. Improving cold storage and processing traits in potato through targeted gene knockout. *slu.se*. 2016. https://www.slu.se/ew-nyheter/2016/10/specialpotatis-for-starkelseindustrin-blir-sveriges-forsta-crispr-cas9-groda/. Accessed November 22, 2016.

180. EFSA. Acrylamide in food is a public health concern - European Food Safety Authority. *EFSA*. 2015. http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/150604. Accessed January 26, 2016.

181. EFSA. Acrylamide - European Food Safety Authority. *EFSA*. http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/acrylamide. Accessed January 26, 2016.

182. Clasen BM, Stoddard TJ, Luo S, et al. Improving cold storage and processing traits in potato through targeted gene knockout. *Plant Biotechnol J*. 2016;14:169-176. doi:10.1111/pbi.12370.

183. Shi J, Gao H, Wang H, et al. ARGOS8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions. *Plant Biotechnol J*. 2016. doi:10.1111/pbi.12603.

184. Soyk S, Müller NA, Park SJ, et al. Variation in the flowering gene SELF PRUNING 5G promotes day-neutrality and early yield in tomato. *Nat Genet*. 2017;49(1):162-168. doi:10.1038/ng.3733.

185. Uluisik S, Chapman NH, Smith R, et al. Genetic improvement of tomato by targeted control of fruit softening. *Nat Biotechnol*. 2016;34(9):950-952. doi:10.1038/nbt.3602.

186. James C, Krattinger AF. *Global Review of the Field Testing and Commercialization of Transgenic Plants, 1986 to 1995: The First Decade of Crop Biotechnology. ISAAA Briefs No 1*. Ithaca, NY: The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA); 1996. http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/01/download/isaaa-brief-01-1996.pdf.

187. James C. *Global Status of Transgenic Crops in 1997. ISAAA Briefs No 5*. Ithaca, NY: The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA); 1997. http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/05/download/isaaa-brief-05-1997.pdf.

188. Cigan AM, Singh M, Benn G, et al. Targeted mutagenesis of a conserved anther-expressed P450 gene confers male sterility in monocots. *Plant Biotechnol J*. 2016. doi:10.1111/pbi.12633.

189. Chandrasekaran J, Brumin M, Wolf D, et al. Development of broad virus resistance in non-transgenic cucumber using CRISPR/Cas9 technology. *Mol Plant Pathol*. 2016;17(7):1140-1153. doi:10.1111/mpp.12375.

190. Ren C, Liu X, Zhang Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis in Chardonnay (Vitis vinifera L.). *Sci Rep*. 2016;6:32289. doi:10.1038/srep32289.

191. Malnoy M, Viola R, Jung M-H, et al. DNA-Free Genetically Edited Grapevine and Apple Protoplast Using CRISPR/Cas9 Ribonucleoproteins. *Front Plant Sci*. 2016;7:1904.

doi:10.3389/fpls.2016.01904.

192. Subburaj S, Chung SJ, Lee C, et al. Site-directed mutagenesis in Petunia × hybrida protoplast system using direct delivery of purified recombinant Cas9 ribonucleoproteins. *Plant Cell Rep*. 2016;35:1535-1544. doi:10.1007/s00299-016-1937-7.

193. Xu R, Yang Y, Qin R, et al. Rapid improvement of grain weight via highly efficient CRISPR/Cas9-mediated multiplex genome editing in rice. *J Genet Genomics*. 2016;43:529-532. doi:10.1016/j.jgg.2016.07.003.

194. Li Q, Zhang D, Chen M, et al. Development of japonica Photo-Sensitive Genic Male Sterile Rice Lines by Editing Carbon Starved Anther Using CRISPR/Cas9. *J Genet Genomics*. 2016;43:415-419. doi:10.1016/j.jgg.2016.04.011.

195. Zhang Y, Liang Z, Zong Y, et al. Efficient and transgene-free genome editing in wheat through transient expression of CRISPR/Cas9 DNA or RNA. *Nat Commun*. 2016;7:12617. doi:10.1038/ncomms12617.

196. Feng C, Yuan J, Wang R, Liu Y, Birchler JA, Han F. Efficient Targeted Genome Modification in Maize Using CRISPR/Cas9 System. *J Genet Genomics*. 2016;43:37-43. doi:10.1016/j.jgg.2015.10.002.

197. Iaffaldano B, Zhang Y, Cornish K. CRISPR/Cas9 genome editing of rubber producing dandelion Taraxacum kok-saghyz using Agrobacterium rhizogenes without selection. *Ind Crops Prod*. 2016;89:356-362. doi:10.1016/j.indcrop.2016.05.029.

198. Alagoz Y, Gurkok T, Zhang B, Unver T. Manipulating the biosynthesis of bioactive compound alkaloids for next-generation metabolic engineering in opium poppy using CRISPR-Cas9 genome editing technology. *Sci Rep*. 2016;6:30910. doi:10.1038/srep30910.

199. CURIA, Case information, Confédération paysanne and Others Case C-528/16. *http://curia.europa.eu*. http://curia.europa.eu/juris/fiche.jsf;jsessionid=9ea7d2dc30d57bf21c124e8b4513bd91941e69019d88.e34KaxiLc3qMb40Rch0SaxyKbhf0?id=C%25253B528%25253B16%25253BRP%25253B1%25253BP%25253B1%25253BC2016%25252F0528%25252FP&pro=&lgrec=en&nat=or&oqp=&dates=&lg=&langua. Accessed January 10, 2017.

200. Stephen Vousden. Case C-528/16, Confédération paysanne – against new herbicide-resistant plants. *EU Law Radar*. http://eulawradar.com/case-c-52816-confederation-paysanne-against-new-herbicide-resistant-plants/. Accessed January 10, 2017.

201. O'Reilly E. Decision of the European Ombudsman closing the inquiry into complaint 1582/2014/PHP on the European Commission's handling of authorisation applications for genetically modified food and feed. *http://www.ombudsman.europa.eu*. 2016. http://www.ombudsman.europa.eu/cases/decision.faces/en/63025/html.bookmark. Accessed January 13, 2017.

202. Möjlighet att begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade växter i Sverige. *http://www.regeringen.se*. 2016. http://www.regeringen.se/rattsdokument/statens-offentliga-utredningar/2016/03/sou-201622/. Accessed January 10, 2017.

203. Eilemar B, Ström H. *Möjlighet Att Begränsa Eller Förbjuda Odling Av Genetiskt Modifierade Växter I Sverige, SOU 2016:22*. Stockholm: Statens Offentliga Utredningar; 2016. http://www.regeringen.se/contentassets/4a4b4755875b48e68cc1001aff832af8/sou_2016_22_webb.pdf.

204. Remiss av Slutbetänkandet av utredningen om begränsning av odling av genetiskt modifierade växter. *http://www.regeringen.se*. 2016. http://www.regeringen.se/remisser/2016/04/remiss-av-slutbetankandet-av-utredningen-om-begransning-av-odling-av-genetiskt-modifierade-vaxter/. Accessed January 10, 2017.

205. *Uppdrag Om Riskbedömning Av Långsiktiga Miljöeffekter Av Genetiskt Modifierade Organismer (GMO), Regeringsbeslut N2015/08644/SK, 2015-12-10.*; 2015.

206. Eklöf S, Andersson-Deharde K. Jordbruksverket beskriver bedömningsprocessen för GMO. *Jordbruksverket*. 2016. http://www.jordbruksverket.se/pressochmedia/nyheter/nyheter2016/jordbruksverketbeskriverbedomningsprocessenforgmo.5.3ab987f01559d3c3c9e3f0ad.html. Accessed November 22, 2016.

207. Eklöf S, Ström H, Andersson-Deharde K. *Riskbedömning Av Genetiskt Modifierade Växter Och Växtprodukter, Rapport 2016:17*. Jönköping: Jordbruksverket; 2016.

208. Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 511/2014 av den 16 april 2014 om åtgärder för användarnas efterlevnad i Nagoyaprotokollet om tillträde till och rimlig och rättvis fördelning av vinster från utnyttjande av genetiska resurser i unionen. Tex. http://www.notisum.se/rnp/eu/lag/314R0511.htm. Accessed February 1, 2017.

209. Kommissionens genomförandeförordning (EU) 2015/1866 av den 13 oktober 2015 om närmare föreskrifter för genomförandet av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 511/2014 vad gäller registret över samlingar, övervakning av användarnas efterlevnad o. http://www.notisum.se/rnp/eu/lag/315R1866.htm. Accessed January 2, 2017.

210. Nagoyaprotokollet om användning av genetiska resurser Miljö- och jordbruksutskottets betänkande 2015/16:MJU21. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/arende/betankande/nagoyaprotokollet-om-anvandning-av-genetiska_H301MJU21. Accessed February 1, 2017.

211. Förordning (2016:858) om användning av genetiska resurser och traditionell kunskap om sådana resurser. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-2016858-om-anvandning-av-genetiska_sfs-2016-858. Accessed February 1, 2017.

212. Naturvårdsverket. CBD – Konvention om biologisk mångfald. http://www.naturvardsverket.se/cbd. Accessed February 1, 2017.

213. Naturvårdsverket. Genetiska resurser i samhället. http://www.naturvardsverket.se/Miljoarbete-i-samhallet/Miljoarbete-i-Sverige/Uppdelat-efter-omrade/Genetiska-resurser/. Accessed February 1, 2017.

214. Naturvårdsverket. Att använda genetiska resurser. http://www.naturvardsverket.se/Stod-i-miljoarbetet/Vagledningar/Genetiska-resurser/. Accessed February 1, 2017.

215. Patent-och_Registreringsverket. Promemorian Lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet; dnr: M2014/1331/R. https://www.prv.se/globalassets/dokument/om-prv/remissvar/2015/20150513_yttrande_ad_411_2015-695.pdf. Accessed February 1, 2017.

216. Skogsstyrelsen. Remissvar ”Promemoria - Lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet”. http://www.regeringen.se/contentassets/d4c897031bf94aa1bc676bcbc6e359fc/skogsstyrelsen.pdf. Accessed February 1, 2017.

217. Kungliga_vetenskapsakademien. Synpunkter från Kungl. Vetenskapsakademien på departementspromemoria om lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet (Dnr M2014/1331/R) och Naturvårdsverkets nya bestämmelser för användare av genetiska resurser från 12 oktober 2015, Dnr KVA/2015/229. https://www.kva.se/globalassets/vetenskap_samhallet/remisser/2015/yttrande_nagoyaprotokollet_20151020.pdf. Accessed February 1, 2017.

218. Naturhistoriska_riksmuseet. Yttrande över departementspromemoria om lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet (Dnr M2014/1331/R), Dnr 5.1.6-194-2015. http://www.regeringen.se/49bd44/contentassets/d4c897031bf94aa1bc676bcbc6e359fc/naturhistoriska-riksmuseet.pdf. Accessed February 7, 2017.

219. SLU. Promemoria om lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet (dnr M2014/1331/R), SLU.au.2015.2.6-1273. http://www.regeringen.se/contentassets/d4c897031bf94aa1bc676bcbc6e359fc/sveriges-lantbruksuniversitet-slu.pdf. Accessed February 1, 2017.

220. Göteborgs_botaniska_trädgård. Göteborgs botaniska trädgårds yttrande över departementspromemoria om lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet (Dnr M2014/1331/R). http://www.regeringen.se/contentassets/d4c897031bf94aa1bc676bcbc6e359fc/goteborgs-botaniska-tradgard.pdf. Accessed February 7, 2017.

221. Artdatabanken. Yttrande över departementspromemoria om lagstiftning för genomförande av Nagoyaprotokollet (Dnr M2014/1331/R), Dnr dha 2015-65 4.3. http://www.regeringen.se/49bd44/contentassets/d4c897031bf94aa1bc676bcbc6e359fc/sveriges-lantbrukuniversitet---artdatabanken.pdf. Accessed February 7, 2017.

222. USDA. GMO Disclosure & Labeling. *https://www.ams.usda.gov*. https://www.ams.usda.gov/rules-regulations/gmo. Accessed January 13, 2017.

223. Ledford H. Titanic clash over CRISPR patents turns ugly. *Nature*. 2016;537(7621):460-461. doi:10.1038/537460a.

224. Ledford H. How the US CRISPR patent probe will play out. *Nature*. 2016;531(7593):149-149. doi:10.1038/531149a.

225. Ledford H. Bitter fight over CRISPR patent heats up. *Nature*. 2016;529(7586):265-265. doi:10.1038/nature.2015.17961.

226. Sherkow JS. CRISPR: Pursuit of profit poisons collaboration. *Nature*. 2016;532(7598):172-173. doi:10.1038/532172a.

227. McGuire L. Genome editing: Broad Institute keeps CRISPR tools open. *Nature*. 2016;534(7605):37-37. doi:10.1038/534037a.

228. Reardon S. CRISPR heavyweights battle in US patent court. *Nature*. 2016;540(7633):326-327. doi:10.1038/nature.2016.21101.

229. Liu Z, Liu S, Yao J, et al. The channel catfish genome sequence provides insights into the evolution of scale formation in teleosts. *Nat Commun*. 2016;7:11757. doi:10.1038/ncomms11757.

230. Olsen JL, Rouzé P, Verhelst B, et al. The genome of the seagrass Zostera marina reveals angiosperm adaptation to the sea. *Nature*. 2016;530(7590):331-335. doi:10.1038/nature16548.

231. Den virtuella floran: Zostera marina L. - Bandtång. http://linnaeus.nrm.se/flora/mono/zostera/zoste/zostmar.html. Accessed January 10, 2017.

232. Hoshino A, Jayakumar V, Nitasaka E, et al. Genome sequence and analysis of the Japanese morning glory Ipomoea nil. *Nat Commun*. 2016;7:13295. doi:10.1038/ncomms13295.

233. Guo W, Zhu A, Fan W, Mower JP. Complete mitochondrial genomes from the ferns Ophioglossum californicum and Psilotum nudum are highly repetitive with the largest organellar introns. *New Phytol*. 2017;213(1):391-403. doi:10.1111/nph.14135.

234. Burstein D, Amaro F, Zusman T, et al. Genomic analysis of 38 Legionella species identifies large and diverse effector repertoires. *Nat Genet*. 2016;48(2):167-175. doi:10.1038/ng.3481.

235. Zangenah S, Abbasi N, Andersson AF, Bergman P. Whole genome sequencing identifies a novel species of the genus Capnocytophaga isolated from dog and cat bite wounds in humans. *Sci Rep*. 2016;6:22919. doi:10.1038/srep22919.

236. Andersson P, Harris SR, Smith HMBS, et al. Chlamydia trachomatis from Australian Aboriginal people with trachoma are polyphyletic composed of multiple distinctive lineages. *Nat Commun*. 2016;7:10688. doi:10.1038/ncomms10688.

237. Darzi Y, Jiao Y, Hasegawa M, et al. The genomic sequence of the oral pathobiont strain NI1060 reveals unique strategies for bacterial competition and pathogenicity. Planet PJ, ed. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158866. doi:10.1371/journal.pone.0158866.

238. Quick J, Loman NJ, Duraffour S, et al. Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance. *Nature*. 2016;530(7589):228-232. doi:10.1038/nature16996.

239. Lorenzi H, Khan A, Behnke MS, et al. Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic Toxoplasma gondii genomes. *Nat Commun*. 2016;7:10147. doi:10.1038/ncomms10147.

240. Guo W, Zheng W, Wang M, Li X, Ma Y, Dai H. Genome sequences of three Apple chlorotic leaf spot virus isolates from hawthorns in China. Han Y, ed. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161099. doi:10.1371/journal.pone.0161099.

241. Sällström S. Zikavirusets arvsmassa har kartlagts. *sverigesradio.se*. 2016. http://sverigesradio.se/sida/artikel.aspx?programid=406&artikel=6343610. Accessed February 5, 2016.

242. First complete genome sequence of the Zika virus released. *ScienceDaily*. 2016. http://www.sciencedaily.com/releases/2016/01/160111152815.htm. Accessed February 5, 2016.

243. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet*. 2016;387(10015):227-228. doi:10.1016/S0140-6736(16)00003-9.

244. Gibb GC, Condamine FL, Kuch M, et al. Shotgun mitogenomics provides a reference phylogenetic framework and timescale for living Xenarthrans. *Mol Biol Evol*. 2016;(UPPDATERA REF!). doi:10.1093/molbev/msv250.

245. Gulia-Nuss M, Nuss AB, Meyer JM, et al. Genomic insights into the Ixodes scapularis tick vector of Lyme disease. *Nat Commun*. 2016;7:10507. doi:10.1038/ncomms10507.

246. Ayuso M, Fernández A, Núñez Y, et al. Comparative analysis of muscle transcriptome between pig genotypes identifies genes and regulatory mechanisms associated to growth, fatness and metabolism. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145162. doi:10.1371/journal.pone.0145162.

247. Bellis ES, Howe DK, Denver DR. Genome-wide polymorphism and signatures of selection in the symbiotic sea anemone Aiptasia. *BMC Genomics*. 2016;17:160. doi:10.1186/s12864-016-2488-6.

248. Southey BR, Zhu P, Carr-Markell MK, et al. Characterization of genomic variants associated with scout and recruit behavioral castes in honey bees using whole-genome sequencing. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146430. doi:10.1371/journal.pone.0146430.

249. Vleurinck C, Raub S, Sturgill D, Oliver B, Beye M. Linking genes and brain development of honeybee workers: A whole-transcriptome approach. Rueppell O, ed. *PLoS One*. 2016;11(8):e0157980. doi:10.1371/journal.pone.0157980.

250. Feng D, Li Q, Yu H, Zhao X, Kong L. Comparative transcriptome analysis of the pacific oyster Crassostrea gigas characterized by shell colors: identification of genetic bases potentially involved in pigmentation. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145257. doi:10.1371/journal.pone.0145257.

251. Chen Z-T, Mu L-X, Wang J-R, Du Y-Z. Complete mitochondrial genome of the citrus spiny whitefly Aleurocanthus spiniferus (Quaintance) (Hemiptera: Aleyrodidae): Implications for the phylogeny of whiteflies. Rahbé Y, ed. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161385. doi:10.1371/journal.pone.0161385.

252. Sharp GC, Hutchinson JL, Hibbert N, Freeman TC, Saunders PTK, Norman JE. Transcription analysis of the myometrium of labouring and non-labouring women. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155413. doi:10.1371/journal.pone.0155413.

253. Kohda M, Tokuzawa Y, Kishita Y, et al. A comprehensive genomic analysis reveals the genetic landscape of mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. *Plos Genet*. 2016;12(1):e1005679. doi:10.1371/journal.pgen.1005679.

254. Zhang Y-B, Hu J, Zhang J, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for craniofacial microsomia. *Nat Commun*. 2016;7:10605. doi:10.1038/ncomms10605.

255. Hunt VL, Tsai IJ, Coghlan A, et al. The genomic basis of parasitism in the Strongyloides clade of nematodes. *Nat Genet*. 2016;48(3):299-307. doi:10.1038/ng.3495.

256. Laine VN, Gossmann TI, Schachtschneider KM, et al. Evolutionary signals of selection on cognition from the great tit genome and methylome. *Nat Commun*. 2016;7:10474. doi:10.1038/ncomms10474.

257. Thompson H. Bedbug genome spills secrets of violence, weird sex. *Sci News*. 2016. https://www.sciencenews.org/blog/science-ticker/bedbug-genome-spills-secrets-violence-weird-sex?mode=magazine&context=318. Accessed March 1, 2016.

258. Vägglusens överlevnadsknep finns i generna. *sverigesradio.se*. 2016. http://sverigesradio.se/sida/artikel.aspx?programid=406&artikel=6359318. Accessed March 1, 2016.

259. Benoit JB, Adelman ZN, Reinhardt K, et al. Unique features of a global human ectoparasite identified through sequencing of the bed bug genome. *Nat Commun*. 2016;7:10165. doi:10.1038/ncomms10165.

260. Rosenfeld JA, Reeves D, Brugler MR, et al. Genome assembly and geospatial phylogenomics of the bed bug Cimex lectularius. *Nat Commun*. 2016;7:10164. doi:10.1038/ncomms10164.

261. Rauwerda H, Wackers P, Pagano JFB, et al. Mother-specific signature in the maternal

transcriptome composition of mature, unfertilized zebrafish eggs. Gong Z, ed. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147151. doi:10.1371/journal.pone.0147151.

262. Staton M, Best T, Khodwekar S, et al. Preliminary genomic characterization of ten hardwood tree species from multiplexed low coverage whole genome sequencing. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145031. doi:10.1371/journal.pone.0145031.

263. Kersten B, Faivre Rampant P, Mader M, et al. Genome sequences of Populus tremula chloroplast and mitochondrion: implications for holistic poplar breeding. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147029. doi:10.1371/journal.pone.0147209.

264. Krizek BA, Bequette CJ, Xu K, et al. RNA-Seq links the transcription factors AINTEGUMENTA and AINTEGUMENTA-LIKE6 to cell wall remodeling and plant defense pathways. *Plant Physiol*. 2016;171:2069-2084. doi:10.1104/pp.15.01625.

265. Yong-Villalobos L, González-Morales SI, Wrobel K, et al. Methylome analysis reveals an important role for epigenetic changes in the regulation of the Arabidopsis response to phosphate starvation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(52):E7293–E7302. doi:10.1073/pnas.1522301112.

266. Kumar S, Kanakachari M, Gurusamy D, et al. Genome-wide transcriptomic and proteomic analyses of bollworm-infested developing cotton bolls revealed the genes and pathways involved in the insect pest defence mechanism. *Plant Biotechnol J*. 2016;14:1438-1455. doi:10.1111/pbi.12508.

267. Solis J, Baisakh N, Brandt SR, Villordon A, La Bonte D. Transcriptome profiling of beach morning glory (Ipomoea imperati) under salinity and its comparative analysis with sweetpotato. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147398. doi:10.1371/journal.pone.0147398.

268. Yang J, Chen X, Zhu C, et al. Using RNA-seq to profile gene expression of spikelet development in response to temperature and nitrogen during meiosis in rice (Oryza sativa L.). *PLoS One*. 2015;10(12):e0145532. doi:10.1371/journal.pone.0145532.

269. Sun J, Manmathan H, Sun C, Peebles CAM. Examining the transcriptional response of overexpressing anthranilate synthase in the hairy roots of an important medicinal plant Catharanthus roseus by RNA-seq. *BMC Plant Biol*. 2016;16:108. doi:10.1186/s12870-016-0794-4.

270. Gonzalez-Ibeas D, Martinez-Garcia PJ, Famula RA, et al. Assessing the gene content of the megagenome: Sugar pine (Pinus lambertiana). *G3*. 2016. doi:10.1534/g3.116.032805.

271. Liu S-C, Jin J-Q, Ma J-Q, et al. Transcriptomic analysis of tea plant responding to drought stress and recovery. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147306. doi:10.1371/journal.pone.0147306.

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

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

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

Genteknikn ämnden, Karolinska Institutet Science Park, Fogdevreten 2A, 171 65 Solna

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

www.genteknik.se

www.genteknik.nu