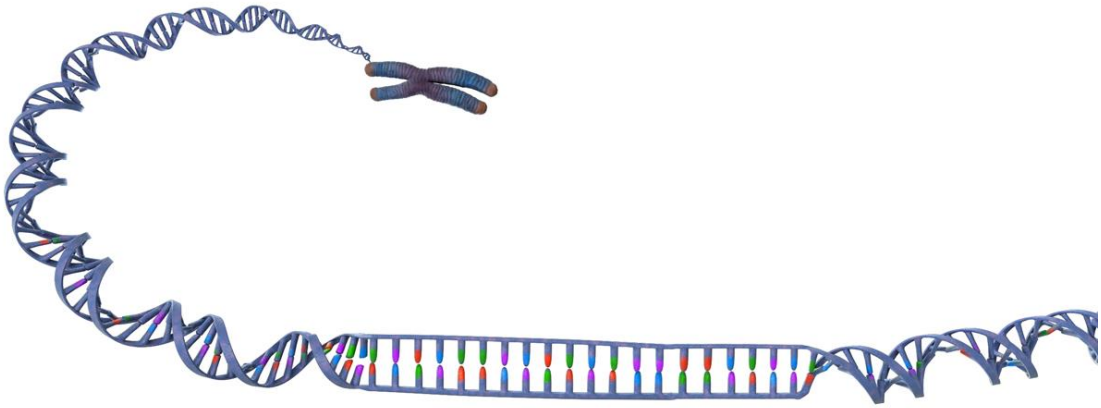
Genteknikmnden
The Swedish Gene Technology Advisory Board

Genteknikens utveckling 2015



Copyright illustrationer Gentekniknämnden (figurerna 1 – 2), Gunilla Elam (figurerna 3 – 11).
Copyright logotyp Gentekniknämnden.

Gentekniknämnden, Karolinska Institutet Science Park, Fogdevreten 2A, 171 65 Solna.
Informationsskrift publicerad i elektronisk form som pdf på nätet. Vårt diarienummer:
006/2016-3.1.1.

Om du vill referera till *Genteknikens utveckling 2015* skriver du:
Gentekniknämnden. (2016). *Genteknikens utveckling 2015*.

Inledning

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

Samtliga nummer av inflytelserika och breda tidskrifter som exempelvis *Nature* och *Science* och mer specialiserade tidskrifter som *Nature Biotechnology*, *Cell* och *Plant Biotechnology Journal* har gåtts igenom. Via dessa tidskrifter och nyhetssajter, som till exempel *Science Daily*, har artiklar i andra tidskrifter plockats upp. Utifrån dessa tidskrifter och nyhetssajter har vi sett trender och fångat upp forskningsområden som det satsas på just nu.

Under året har genredigeringstekniken CRISPR/Cas9 kommit att användas i allt större utsträckning. Tekniken har för första gången använts på befruktade humana ägg i syfte att korrigera en sjukdomsgen. Redan innan artikeln publicerades startade en etisk debatt där forskare och företag uppmanade till ett internationellt moratorium. Tekniken har även använts på grisar för att göra dem mer lämpliga som organdonatorer och för att få dem motståndskraftiga mot virussjukdomar. Diskussionerna om hur CRISPR/Cas9 kan användas som en så kallad gendrivare för att kontrollera till exempel malaria eller invasiva arter tog fart i och med att forskare under året visade att det fungerade på bananflugor och två arter av malariamyggor. På EU-nivå diskuteras sedan flera år tillbaka om organismer som genredigerats leder till en genetiskt modifierad organism som ska regleras. I slutet av året bedömde Jordbruksverket att backtravsplantor som redigerats med hjälp av CRISPR/Cas9 och som inte bär på något främmande DNA inte omfattas av GMO-lagstiftningen.

Ett nytt EU-direktiv har trätt i kraft. Det ger medlemsstaterna möjlighet att begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade växter inom sitt eget territorium.

Det EU-finansierade forskningsprojektet GRACE har avslutats. Slutsatsen är att rutinmässiga utfodringsförsök på råttor inte tillför något av värde vid riskbedömningen av genetiskt modifierade växter. Det kan heller inte motiveras med hänsyn till det europeiska målet att ersätta och minska djurförsök.

I USA har man för först gången godkänt ett genetiskt modifierat djur som livsmedel, den snabbväxande laxen *AquaAdvantage*.

Gentekniknämnden har i uppdrag att bevaka utvecklingen på genteknikområdet, bevaka de etiska frågorna och ge råd om användningen av gentekniken. Fokus i rapporten *Genteknikens utveckling* är på den tekniska utvecklingen och den naturvetenskapliga forskningen.

Gentekniknämnden, februari 2016

Innehållsförteckning

1 Gendrivare ... 7
1.1 Vad är en gendrivare? ... 7
1.2 Lyckade försök med gendrivare på bananflugor och myggor ... 9
1.3 Andra potentiella användningsområden för gendrivare ... 9
1.4 Diskussion om gendrivare ... 10
2 Horisontell genöverföring ... 11
2.1 Vad är horisontell genöverföring? ... 11
2.2 Horisontell genöverföring troligtvis vanligare än man tidigare trott ... 11
2.3 Sötpotatis genmodifierad utan människans hjälp ... 11
2.4 Horisontellt överförd gen tycks hjälpa gräs att anpassa sig till en viss miljö ... 12
3 Mikroorganismer ... 13
3.1 Vad är ett mikrobiom? ... 13
3.1.1 Läkemedel riktade mot mikroorganismerna i magen ... 13
3.1.2 *Deepwater Horizon*-olyckan påverkade mikroorganismerna ... 13
3.1.3 Mikrobiomet i jorden påverkar växters mikrobiom ... 14
3.2 Framställning av vanillin med hjälp av genmodifierad jästsvamp ... 15
4 Djur ... 17
4.1 Projektet *Bird 10K* ... 17
4.2 Genredigerade djur ... 17
4.2.1 Vad innebär genredigering? ... 17
4.2.2 Ett steg närmare att kunna använda grisorgan vid transplantation ... 17
4.2.3 Genredigerade grisar med resistens mot virussjukdom ... 18
4.2.4 Genredigerade grisar, nötkreatur, får och hundar med större muskelmassa ... 18
4.2.5 Genredigerade minigrisar som husdjur ... 19
4.3 Genmodifierade djur ... 19
4.3.1 Genmodifierade zebrafinkar för att förstå hur fåglar lär sig sjunga ... 19
4.3.2 Genmodifierade myggor för att bekämpa virussjukdomar ... 19
4.3.3 Fältförsök med genmodifierade kålmalar i USA ... 20
4.3.4 Genmodifierad lax godkänns som livsmedel i USA ... 20
4.3.5 USA och EU har godkänt ett läkemedel från genmodifierade höns ... 21
4.3.6 Genmodifierade grisar som modell för hjärtsjukdom hos människa ... 21
4.4 Analysera arvsmassor för att rädda lantrashöns ... 21
4.5 Pingviner har ett begränsat smaksinne ... 22

4.6 Tvärbandad harvallaby är en egen gren inom kängurudjur 22
5 Människan och medicinen 23
5.1 Förändra den humana arvsmassan med CRISPR/Cas9 23
5.1.1 Vad innebär genredigering? 23
5.1.2 Kinesiska forskare genredigerar befruktade ägg 23
5.1.3 Brittiska forskningsråd uttalar sig genredigerade befruktade ägg 24
5.1.4 Internationellt möte diskuterar genredigering av befruktade ägg 24
5.2 Nya läkemedel, behandlingar och diagnoser 25
5.2.1 Genterapi-behandling redo att kommersialiseras 25
5.2.2 Genetiskt modifierat herpesvirus för behandling av cancer 25
5.2.3 Immunterapi för behandling av cancer 25
5.2.4 Läkemedel som återställer cancerpatienters epigenom 27
5.2.5 EU godkänner stamcellsbehandling 28
5.2.6 Modifierat insulin kan ge bättre kontroll av blodsockerhalten 28
5.2.7 Första diagnoserna från brittiska *The 100 000 Genome Project* 28
5.2.8 Mitokondriedonation godkänns i Storbritannien 29
5.2.9 USA godkänner 23andMe:s gentest för Bloom syndrom 30
5.2.10 AstraZeneca satsar på genredigeringsverktyget CRISPR/Cas9 30
5.3 Genmodifierade blodceller ger önskad blodgrupp 30
5.4 Att sekvensbestämma arvsmassa med en MinION 30
5.5 Kartläggning av proteinerna i människokroppen 31
5.6 Stamceller för att framställa konstgjorda organ 31
5.6.1 Forskare som opererat in konstgjorda strupar utreds 31
5.6.2 Miniorgan för att bättre förstå hur läkemedel fungerar 32
5.6.3 Minihjärnor för att bättre förstå uppkomsten av autism 32
5.7 2015 års nobelpris i kemi – så reparerar cellen skadat DNA 32
6 Växter 35
6.1 Kommersiell odling av genetiskt modifierade grödor 35
6.2 Genmodifierade äpplen godkända i USA 37
6.3 Brasilien godkänner genmodifierad eukalyptus 37
6.4 Torktålig sojaböna på väg att bli godkänd i Argentina 37
6.5 Korngenen som ger ris högre stärkelseinnehåll och lägre metanutsläpp 37
6.6 Gen som ger kompakta växter med senare blomning och bättre tolerans mot infektioner 38
6.7 Genmodifierat vete med kolesterolsänkande egenskaper 38

6.8 Inaktivering av gen i potatis ger chips med lägre akrylamidhalt ... 39
6.9 Genmodifierade växter som tål angrepp från koloradoskalbaggen ... 39
6.10 Genmodifierad mossa producerar läkemedelskandidat ... 40
6.11 Gen kopplad till saffransproduktion ... 40
6.12 Blomutvecklingen regleras bland annat av metylomet ... 40
6.13 Orkidéers arvsmassa ... 41
6.13.1 MADS-boxgener kopplade till blomutveckling ... 41
6.13.2 Brudorkidén har CAM-fotosyntes ... 41
6.14 Ananas blev den andra CAM-växten vars arvsmassa sekvensbestämdes ... 42
6.15 Att använda sekvensinformation för att förädla rödklöver ... 42
6.16 Klumprotsparasitens arvsmassa ... 43
6.17 Vete fanns tillgängligt i Storbritannien 2 000 år tidigare än vad man känt till ... 43
6.18 Klockliljors stora arvsmassor beror på ansamlingar av repetitivt DNA ... 44
7 Lagstiftningsfrågor ... 45
7.1 Ny lagstiftning och lagstiftningsförslag ... 45
7.1.1 Ny lagstiftning om odlingsförbud ... 45
7.1.2 Förslag till lagstiftning om förbud mot användning av GMO ... 46
7.2 Rutinmässiga utfodringsförsök på råttor onödiga ... 46
7.3 Nya tekniker och GMO-lagstiftningen ... 47
7.4 Jordbruksverket granskar miljöriskbedömning av GMO ... 49
7.5 Utredning om märkning av kött från djur som utfodrats med GMO ... 49
7.6 Brittisk rapport om genmodifierade insekter ... 50
7.7 USA reviderar sin bioteknologilagstiftning ... 50
7.8 Australiensisk domstol ogiltigförklarar patent på gen ... 50
8 Lagra gamla dokument i form av DNA ... 51
9 Sekvensbestämd arvsmassa och analyser av proteiner och metaboliter ... 53
9.1 Att ta reda på vilka nukleotider som finns i en DNA- eller RNA-molekyl ... 53
9.2 Att sekvensbestämma en hel arvsmassa ... 53
9.3 Både DNA och RNA sekvensbestäms ... 54
9.4 Att använda sekvensbestämning för att förstå hur gener regleras ... 55
9.5 Proteomik och metabolomik ... 55
10 Ordlista ... 61
11 Referenser ... 67

1 Gendrivare

1.1 Vad är en gendrivare?

Med en gendrivare (från engelskans *gene drive*) i arvsmassan kan en specifik gen eller mutation snabbt sprida sig i en population av växter eller djur. Därmed sprids också en egenskap. Diskussionerna om gendrivare har bland annat handlat om att kontrollera malaria och invasiva arter.

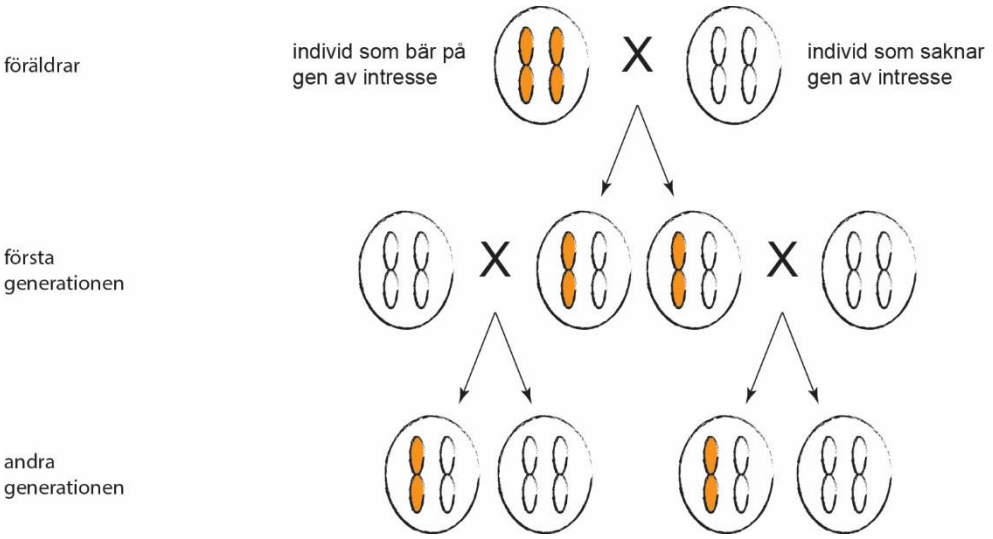
Utan en gendrivare är det 50 procents chans att en viss gen ärvs av en avkomma. Det gör att genen sprider sig långsamt i en population (se figur 1). Med en gendrivare sprider den sig snabbt (se figur 2). Den ser nämligen till att genen eller mutationen förekommer i homozygot form i varje generation. Med homozygot menas att genen/mutationen finns på båda kromosomerna i ett kromosompar.

Vissa delar av DNA:t ärvs av avkomman oftare än normalt. De följer inte Mendels lagar. De kopierar sig själva till andra delar av arvsmassan och kallas ibland självviska gener. Forskare har inspirerats av detta och idén om att med hjälp av självviska gener som gendrivare kontrollera sjukdomsbärande insekter föreslogs redan 2003.[1–4]

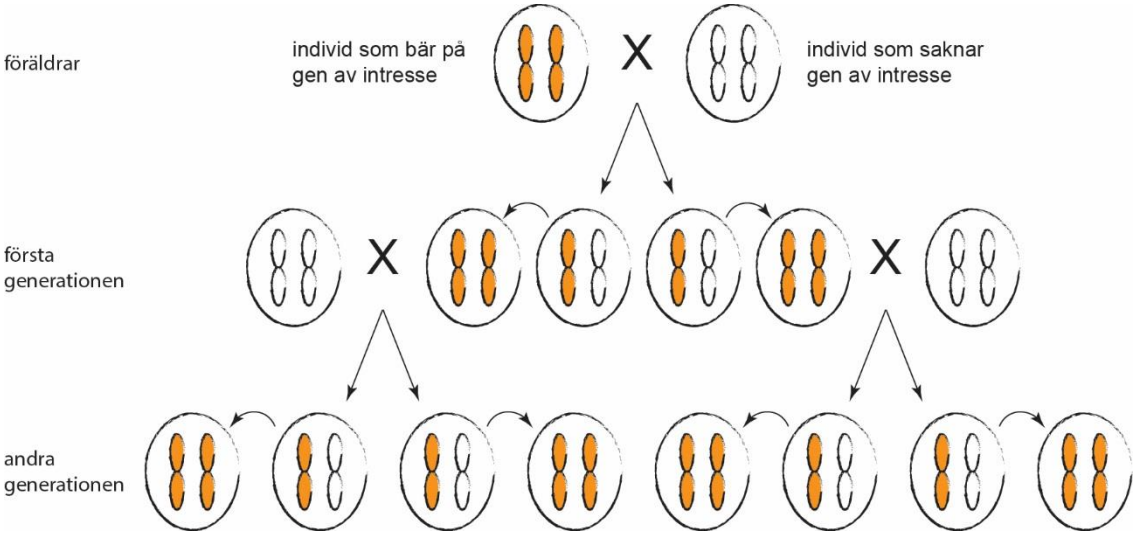
Det var dock först i och med att genredigeringsverktyget CRISPR/Cas9 utvecklades som forskningen tog fart. Det visade sig nämligen att CRISPR/Cas9-systemet är som klippt och skuret att fungera som gendrivare.

Det går till så att exempelvis honmyggor modifieras med en gendrivare i form av CRISPR/Cas9 kopplad till en gen av intresse. De modifierade myggorna släpps ut och parar sig med vilda myggor. När ett ägg från en modifierad hona befruktats av en vild hane kommer hälften av arvsmassan i det befruktade ägget att komma från den genmodifierade honan och hälften från hanen som saknar gendrivare. Gendrivaren ser då till att kopiera sig själv och den gen man vill sprida till den del av det befruktade äggets arvsmassa som kommer från hanen. Resultatet blir att den mygga som utvecklas från det befruktade ägget är homozygot för gendrivaren och den gen som kopplats till gendrivaren. Det innebär att myggan har gendrivaren och genen på båda sina kromosomer i ett kromosompar, vilket gör att den sprids snabbt i myggpopulationen. Om myggorna modifieras med enbart CRISPR/Cas9 skapas en mutation på en förutbestämd plats i arvsmassan.

Gendrivare fungerar bara på arter som förökar sig sexuellt. För de syften som idag diskuteras och för att det ska fungera effektivt bör arten som modifieras även ha kort generationstid.[4,5]



Figur 1. Mendelsk nedärvning. Två individer korsas. Den ena individen bär på genen av intresse (orange kromosomer) och den andra saknar den (vita kromosomer). Deras gemensamma avkommor (första generationen) får en gul och en vit kromosom vardera. I detta exempel korsar sig dessa avkommor med olika individer som saknar genen. De får i sin tur avkommor (andra generationen) som bär på genen, och andra som saknar den. De gula kromosomerna sprids därmed långsamt i populationen. Copyright: Gentekniknämnden.



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

1.2 Lyckade försök med gendrivare på bananflugor och myggor

I mars 2015 publicerades en vetenskaplig artikel där forskare för första gången visade att gendrivare fungerade i praktiken. Bananflugor modifierades med CRISPR/Cas9 som skapade en specifik mutation i bananflugornas arvsmassa. Mutationen ledde till att flugorna fick gula ögon, en egenskap som snabbt spred sig i den population på laboratorium som forskarna arbetade med.[6,7]

I november 2015 publicerades en artikel där man gjort på liknande sätt med en art av malariamygga (*Anopheles stephensi*), men till skillnad mot bananflugorna, där enbart en mutation skapades, fördes två gener in i myggans arvsmassa tillsammans med CRISPR/Cas9. Malariaparasiten (*Plasmodium falciparum*) genomgår en rad utvecklingsstadier innan den slutligen når myggans spottkörtlar och kan infektera människor. De två generna som myggorna modifierats med producerar en typ av proteiner som hindrar malariaparasitens utveckling i myggan.[8]

En månad senare presenterades resultat från en studie där forskare använt gendrivare i form av CRISPR/Cas9 för att sprida sterilitet bland honor av myggan, *Anopheles gambiae*, den huvudsakliga malariamyggan på den afrikanska kontinenten.[9]

Från år 2000 och fram till idag har antalet nya malariafall i världen minskat med 37 procent och beräknas nu ligga på mellan 149 och 303 miljoner fall per år. Dödsfall till följd av malaria under 2015 uppskattades till 438 000. Att antalet nya fall av malaria minskat de senaste 15 åren beror enligt Världshälsoorganisationen på den ökade användningen av myggnät som behandlats med insektsbekämpningsmedel och att väggar inomhus behandlas med en utspädd lösning av insekticider. Som vid alla användning av bekämpningsmedel uppstår så småningom resistens, det vill säga insekterna är inte längre känsliga för insekticiden i fråga. Sedan 2010 har 60 av de 78 länder som övervakar resistensutveckling i myggpopulationer rapporterat att myggor utvecklat resistens mot åtminstone en insekticid, 49 länder har rapporterat att myggor utvecklat resistens mot två eller flera klasser av insekticider.[10] Att använda myggor modifierade med en gendrivare skulle kunna vara ett alternativt sätt att bekämpa malaria.

1.3 Andra potentiella användningsområden för gendrivare

Ett användningsområde för gendrivare som diskuteras är att kontrollera invasiva främmande arter. En invasiv art är en art som introducerats till ett område utanför sitt ursprungliga utbredningsområde och där hotar den biologiska mångfalden eller har negativa effekter på socioekonomiska värden eller människors hälsa. Globalt är invasiva arter ett av de absolut allvarligaste hoten mot biologisk mångfald.

Ytterligare potentiella användningsområden finns inom jordbruket. Några av de områden som diskuteras är att med gendrivare modifiera populationer av växtskadegörare så att de dör när man besprutar dem med ett ämne som är ofarligt för andra organismer och miljön eller att så att de inte uppskattar doft eller smak hos en viss gröda. Man skulle också kunna använda gendrivare för att göra växtskadegörare och ogräs som blivit resistenta mot ett visst bekämpningsmedel känsliga igen.[3,11]

1.4 Diskussion om gendrivare

I USA har *The National Research Council of the National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine* startat en kommitté vars mål är att komma fram till en rad rekommendationer gällande en ansvarsfull användning av gendrivare.[2,12] Inom EU har Nederländerna under hösten bett kommissionen att ta upp frågan om gendrivare för diskussion bland medlemsstaterna.

2 Horisontell genöverföring

2.1 Vad är horisontell genöverföring?

När genetiskt material på naturlig väg överförs mellan obesläktade arter kallas det horisontell genöverföring. Den här typen av genöverföring är ett välkänt fenomen bland encelliga organismer som till exempel bakterier, men det finns även exempel där flercelliga organismer varit inblandade. Forskare har till exempel visat att svampgener överförts till ärtlusen, vilket gjorde att lusen kunde producera karotenoider, en grupp närings- och färgämnen i växter.[13]

Som en del av sitt försvar mot insekter och andra växtätare producerar vissa växter ämnen som omvandlas till vätecyanid när växten skadas, exempelvis när en insekt äter av den. Forskare har tidigare visat att insekter tagit upp gener från bakterier, vilket gjorde att de kunde avgifta cyaniden och därmed äta av växter som producerar cyanid.[14]

2.2 Horisontell genöverföring troligtvis vanligare än man tidigare trott

Forskare har undersökt arvsmassan hos 40 arter, bland annat fruktflugor, rundmaskar och olika arter av primater som människa, schimpans och gorilla. De upptäckte att horisontell genöverföring är vanligare än vad man tidigare trott. Enligt forskarna innehåller alla de undersökta arternas arvsmassor aktiva gener från andra arter. Främst gener från bakterier, andra encelliga organismer och virus.

Forskarna menar att deras resultat kan ha en mer generell påverkan på sekvensbestämning av arvsmassor. Om en forskargrupp identifierar exempelvis bakteriegener när de sekvensbestämmer en växt kan det lätt avfärdas som en förorening, när det i själva verket är bakteriegener, som via horisontell genöverföring, blivit en del av växtens arvsmassa.[15]

2.3 Sötpotatis genmodifierad utan människans hjälp

Forskare från bland annat det internationella potatiscentret i Peru har analyserat arvsmassan från 291 sorter av sötpotatis och visat att de innehåller flera fungerande gener från bakterier. Bakterie-DNA:t i sötpotatisen var uppdelat på två stora DNA-fragment. Det ena innehöll fyra bakteriegener och det andra fem. Det ena av dessa fragment var placerat mitt i en sötpotatisgen, en gen som troligtvis fungerade innan bakterie-DNA:t blev en del av sötpotatisens arvsmassa och inaktiverade den. Generna i detta DNA-fragment fanns i samtliga undersökta sorter av den odlade sötpotatisen, men inte i någon av de vilda arterna som användes som jämförelsematerial.

Det skulle enligt forskarna kunna betyda att en eller flera av dessa bakteriegener gett sötpotatisen egenskaper som var fördelaktiga sett ur människans perspektiv. Det skulle i sin tur kunna innebära att människan under domesticeringen valde ut de sötpotatisar i naturen som innehöll bakteriegener.[16]

2.4 Horisontellt överförd gen tycks hjälpa gräs att anpassa sig till en viss miljö

På gräsmarkerna på Ölands alvar finns många olika livsmiljöer, bland annat varierar jordmånen från vått till torrt och från lågt till högt pH-värde. Även höjden på vegetationen varierar. Fårsvingel är ett gräs som är vida spridd i alla dessa miljöer.

I fårsvingelns arvsmassa finns en gen för enzymet fosfoglukosisomeras, ett enzym som är viktigt för växtens ämnesomsättning. Genen finns i alla fårsvingelplantor, men vissa individer har en extra kopia av genen som de, via horisontell genöverföring, fått från ett gräs ur släktet gröe.[17,18]

Nu har forskare visat att den extra genkopian troligtvis medverkar till att fårsvingeln kan anpassa sig till så många olika livsmiljöer. Forskarna kunde nämligen hitta ett mönster vad gäller gräsplantor med eller utan den extra genkopian. En tredjedel av de studerade gräsplantorna bar på den extra genkopian och dessa plantor tycktes trivas bättre i torrare miljöer. Det här är första gången en vetenskaplig studie visar på en koppling mellan växtindivider med en horisontellt överförd gen och den miljö de lever i.[19]

3 Mikroorganismer

3.1 Vad är ett mikrobiom?

Mikroorganismer är osynliga för blotta ögat. Till mikroorganismerna räknas till exempel bakterier, amöbor, vissa svampar och vissa alger. 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.[20] Mikrobiom finns överallt, till exempel i och på människokroppen, i och på växter, i marken och i haven. Människokroppen är ett hem för tusentals miljarder bakterier och andra mikroorganismer (se figur 3), minst lika många som antalet celler i kroppen.[21] Vissa mikroorganismer är skadliga men de flesta är livsnödvändiga.

Många mikroorganismer kan inte odlas i laboratorium. Därför har det tidigare varit omöjligt att artbestämma mikroorganismer i till exempel ett jordprov. Utvecklingen av tekniker för stor-skaliga analyser av DNA har gjort det möjligt att ändå avgöra vilka arter som finns i en viss miljö. Detta genom att sekvensbestämma och analysera allt DNA i till exempel i ett jordprov eller mag-tarmkanalen. Detta kallas metagenomik och ger en bild av vilka arter det rör sig om och deras relativa förekomst.[22–25]

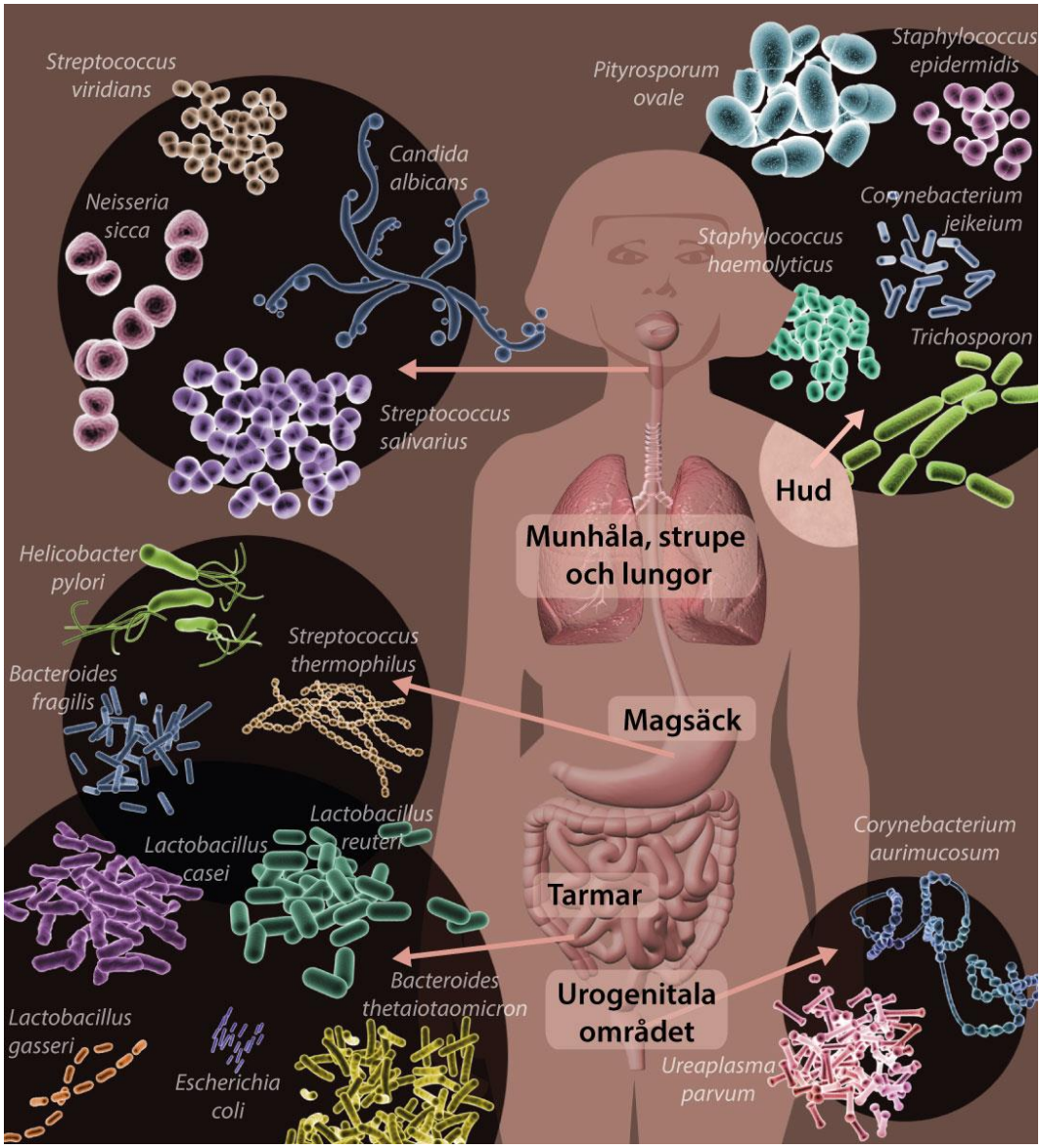
3.1.1 Läkemedel riktade mot mikroorganismerna i magen

Människan har flera olika mikrobiom i och på alla delar av kroppen, till exempel i magen (se figur 3). Dessa mikroorganismer påverkar oss på olika sätt och man har sett kopplingar mellan sammansättningen av mikroorganismer i magen och olika sjukdomar. Det har lett till att forskare nu undersöker om små molekyler riktade mot mikroorganismerna skulle kunna fungera som läkemedel.[26]

3.1.2 *Deepwater Horizon*-olyckan påverkade mikroorganismerna

I april 2010 havererade oljeplattformen *Deepwater Horizon* och olja läckte ut i havet. Innan oljan nådde *Pensacola Beach* i Florida samlade forskare in prover från stranden. De fortsatte att regelbundet samla in sandprover under ett år från det att oljan i juni nådde *Pensacola Beach*.

Genom att genetiskt analysera mikroorganismerna i de olika proverna kunde forskarna följa hela förloppet och se hur olyckan påverkade strandens mikroorganismer. När oljan först svepte in över stranden minskade vissa arter av mikroorganismer, medan andra arter som kan bryta ner de mer lättsmälta komponenterna i olja ökade. När de lättsmälta delarna minskade, minskade dessa arter och andra arter som kan bryta ner mer svårsmält material ökade. Ett år senare, när det mesta av oljan hade försvunnit, var sammansättningen av mikro-organismer ungefär densamma som innan olyckan.[27]



Figur 3. Människan har flera olika mikrobiom i och på alla delar av kroppen, till exempel i magen. Dessa mikroorganismer påverkar oss på olika sätt, vissa är skadliga men de flesta är livsnödvändiga. Copyright: Gunilla Elam.

3.1.3 Mikrobiomet i jorden påverkar växters mikrobiom

Växter är beroende av samspelet mellan rötterna och mikroorganismerna i jorden, till exempel för att ta upp näring och för att skydda sig mot sjukdomar.

Genom att ta prover från insidan och på ytan av risrötter samt jordprover nära risrötterna och sedan sekvensbestämma en viss typ av gen (16S rRNA-genen) kunde en forskargrupp lära sig mer om hur mikrobiomen är uppbyggda i och nära risrötter. Mikrobiomen ser olika ut i de tre miljöerna, i, på ytan och utanför rötterna. Dessutom varierade mikrobiomen beroende på vilken typ av jord som användes i försöken, vilken sorts ris som odlades och vilken brukningsmetod som använde.[28]

Liknande studier har gjorts på vindruva och backtrav. Forskarna undersökte sammansättningen av mikrobiom i jorden där vindruvorna växte och på bladen, blommorna, druvorna och i rötterna. Sammansättningen av mikrobiomen varierade. Det fanns flest arter i jorden. Mikrobiomen på blad, blommor och druvor hade fler arter gemensamt med jordprovens mikrobiom än med varandras mikrobiom. Forskarna föreslår att jorden kan fungera som en reservoar för de mikroorganismer som lever på och i växter.[29,30]

När det gällde backtrav så samlade man in prover från blad och rötter. Mikroorganismer i proverna artbestämdes genom sekvensbestämning. Bland annat utifrån detta arbete byggde forskarna upp olika samlingar av bakterier som koloniserar backtrav. Deras förhoppning är att andra ska kunna använda samlingarna för att studera hur mikroorganismer och växter samverkar.[31,32]

Man tänker sig att kunskapen om växters och markers mikrobiom ska kunna användas för att förstå hur växter skyddar sig mot skadliga mikroorganismer och vad som händer när växter blir drabbade av sjukdom. Dessutom hoppas forskarna att informationen ska kunna användas för att förbättra odlade växters näringsupptag och därmed minska övergödningen av till exempel vattendrag.[30,31,33,34]

3.2 Framställning av vanillin med hjälp av genmodifierad jästsvamp

Vanilj är en komplex blandning av hundratals olika smak- och doftämnen. Blandningen produceras i vaniljorkidéns frökapslar och den viktigaste ingrediensen är vanillin. På grund av de höga kostnaderna och den knappa tillgången på äkta vanilj är syntetiskt vanillin mycket vanligt. Det syntetiseras kemiskt från företrädesvis lignin, en biprodukt vid papperstillverkning och från det fossila kolvätet guajakol. Globalt produceras årligen cirka 16 000 ton vanillin varav mindre än en procent kommer från vaniljorkidén. År 2007 fick en japansk forskare det så kallad Ig-nobelpriset i kemi för att ha framställt vanillin från lignin i kogödsel. Ig står för *Improbable Research* och Ig-nobelpriset delas ut till forskare vars insatser först får folk att skratta och sedan tänka.

Det schweiziska företaget *Evolva* har använt sig av en annan strategi. De har modifierat den art av jästsvamp som används vid bakning och ölbryggning med både syntetiska gener och gener från andra organismer. De extra generna gjorde att jästen kunde producera vanillin från vanligt druvsocker. Vanillinet har redan kommersialiserats. Företaget arbetar även med framställning av andra smak-och doftämnen som till exempel sötningsmedlet stevia, saffran och sandelträ.

Enligt en artikel i den vetenskapliga tidskriften *Nature Biotechnology* har *Evolvas* vanillin blivit en måltavla för grupper som motsätter sig marknadsintroduktion av ingredienser som framställts med hjälp av genteknik.[35]

4 Djur

4.1 Projektet *Bird 10K*

I det stora samarbetsprojektet *Bird 10K* är målet att arvsmassan hos 10 500 fågelarter ska sekvensbestämmas de kommande fem åren. Dessutom ska forskarna samla in information om bland annat morfologiska, fysiologiska och ekologiska egenskaper samt beteenden. Målet är att koppla samman arvsmassan och alla gener med egenskaperna för att bland annat bättre förstå evolutionen och fåglarnas släktträd.[36–39]

4.2 Genredigerade djur

4.2.1 Vad innebär genredigering?

Genredigering handlar om att skapa små riktade förändringar i arvsmassan. De första tekniker som användes för att skapa dessa förändringar 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 i forskarvärlden. En bidragande orsak till CRISPR/Cas9-teknikens stora genombrott var att den är betydligt enklare och billigare att använda än de äldre teknikerna.

Teknikerna bygger alla på nukleaser, enzymer som kan klippa itu DNA-spiralen. Till nukleaset kopplas endera ett specialdesignat proteinkomplex eller en RNA-molekyl (gäller CRISPR/Cas9) som leder nukleaset till en förutbestämd plats i arvsmassan.

Teknikerna kan användas på olika sätt. De kan till exempel användas för att byta ut enstaka baspar i en sjukdomsgen eller för att skapa en mutation på en förutbestämd plats i en viss gen så att den stängs av.

4.2.2 Ett steg närmare att kunna använda grisorgan vid transplantation

Xenotransplantation innebär att celler, vävnader eller organ transplanteras över artgränser. Gris är till exempel en tänkbar donator av organ till människa. Ett problem med att använda grisorgan är att grisars, liksom andra arters arvsmassa, innehåller en rad så kallade endogena retrovirus. Endogena retrovirus är mycket gamla retrovirus som blivit en del av en organisms arvsmassa. I grisens arvsmassa kan de finnas i några få till flera dussin kopior. De endogena retrovirusen orsakar inte någon infektion hos gris, men det kan inte uteslutas att de kan orsaka infektion hos en människa.

Retrovirus innehåller bland annat en gen vars enzym är nödvändigt för att viruset ska föröka sig. Nu har forskare, med hjälp av genredigeringsverktyget CRISPR/Cas9, slagit ut samtliga 62 kopior av genen i njurceller hos gris. Det är första gången någon lyckats redigera så många gener på en och samma gång. Tidigare har det rört sig om knappt tio.

Ett annat problem är avstötning, det vill säga att kroppen attackerar och försöker stöta bort det nya organet. Även detta problem skulle enligt forskarna antagligen kunna lösas genom att slå ut gener i grisens arvsmassa med hjälp av CRISPR/Ca9. De har nyligen startat företaget *eGenesis* med målet är att producera grisar vars organ kan transplanteras till människa.[40,41]

4.2.3 Genredigerade grisar med resistens mot virussjukdom

PRRS är en förkortning av engelska *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome*, en virussjukdom som drabbar grisar. Sjukdomen orsakar djuren lidande och leder till betydande ekonomiska förluster. I Nordamerika beräknas sjukdomen kosta mer än 600 miljoner amerikanska dollar årligen och klassas som en av de allvarligaste grissjukdomarna av FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO).

I Sverige konstaterades fall av sjukdomen för första gången 2007, ett utbrott som bekämpades framgångsrikt. Idag är Sverige fritt från PRRS-viruset, men eftersom viruset finns i stora delar av världen, inklusive de flesta länder i Europa, finns risken att svenska grisar åter drabbas av sjukdomen.

Forskare i USA har med hjälp av genredigeringstekniken CRISPR/Cas9 slagit ut en gen i grisens arvsmassa som är nödvändig för att viruset ska infektera grisarna. När de modifierade grisarna infekterades med viruset visade de inga symptom på sjukdom.[42,43]

Vid Roslininstitutet i Edinburg har man tagit fram grisar som är motståndskraftiga mot afrikansk svinfeber. Detta genom att med hjälp av genredigering ändra ett enda baspar bland miljarder nukleotider i grisens arvsmassa. Den lilla ändringen gör att grisarnas immunsystem mer liknar vårtsvinets, en släkting till den domesticerade grisen som är motståndskraftig mot viruset.[44]

4.2.4 Genredigerade grisar, nötkreatur, får och hundar med större muskelmassa

Belgisk blå är en nötkreatursras som tagits fram med hjälp av konventionella avelsmetoder. De har en mycket välutvecklad muskulatur vilket beror på en mutation i genen för proteinet myostatin, ett protein som reglerar muskeltillväxt. Mutationen gör att proteinet inte fungerar som det ska. Nu har forskare använt genredigeringstekniker som CRISPR/Cas9 och TALEN för att skapa samma typ av mutation i andra djurarter.

Kinesiska forskare har använt sig av TALEN för att få fram grisar med större muskler[45] och en annan kinesisk forskargrupp har använt CRISPR/Cas9 för att slå ut myostatingenen i beaglehundar.[46] Forskare från Storbritannien och USA har använt TALEN-tekniken för att slå ut motsvarande gen i nötkreatur och får.[47] I samtliga fall ledde utslagningen av myostatingenen till djur med större muskelmassa

4.2.5 Genredigerade minigrisar som husdjur

I Kina har forskare med hjälp av genredigeringstekniken TALEN tagit fram minigrisar som i vuxen ålder bara väger cirka 15 kilo. Tanken var ursprungligen att använda minigrisarna som försöksdjur för att studera sjukdomar hos människa. I september meddelade *Beijing Genomics Institute,* som utvecklat grisarna, att de planerar att börja sälja dem som husdjur. Inledningsvis kommer en minigris att kosta 1 600 amerikanska dollar. Mingrisarna har fått genen för mottagarproteinet (receptorn) för ett tillväxthormon utslagen.[48]

4.3 Genmodifierade djur

4.3.1 Genmodifierade zebrafinkar för att förstå hur fåglar lär sig sjunga

En sångfågel som till exempel zebrafink lär sig sin artspecifika sång som ung, men det är inte bara föräldrarnas sång som påverkar ungarnas inlärning, det finns också en genetisk komponent. Om ungarna föds upp i tystnad så lär de sig visserligen inte den rätta artspecifika sången, men deras sång innehåller element eller snuttar som är typiska för den art de tillhör.

I möss har man tidigare visat att ett protein som förkortas CREB är viktigt för minne och inlärning. För att studera hur fåglar lär sig sjunga genmodifierade forskare zebrafinkar så att *CREB*-genen antingen var påslagen hela tiden eller hade en lägre aktivitet än vad som är normalt. Det innebär att en del av de genmodifierade fåglarna producerade CREB-proteinet hela tiden, andra mindre mängd CREB-protein än normalt. Dessa genmodifierade fåglar jämfördes med fåglar där *CREB*-genen reglerades normalt.

De tre grupperna av zebrafinkar fick lyssna på både artspecifik fågelsång och annan fågelsång. Resultaten visar bland annat att de zebrafinkar som producerade en mindre mängd av CREB-proteinet än normalt hade mycket sämre förmåga att härma och upprepa sången.[49]

4.3.2 Genmodifierade myggor för att bekämpa virussjukdomar

Denguefeber är en influensaliknande febersjukdom som orsakas av ett virus som sprids av *Aedes*-myggor, främst *Aedes aegypti*. Sjukdomen är i regel godartad, men vissa personer kan drabbas av så kallad hemorragisk denguefeber. Detta sjukdomstillstånd kännetecknas av blödningar i inre organ och från mag- och tarmkanalen och kan leda till döden. För att bekämpa spridningen av denguefeber har det brittiska företaget *Oxitec Limited* tagit fram en stam av hanmyggor som modifierats så att dess avkommor dör innan de blir fullvuxna.[50–53]

De genmodifierade myggorna har bland annat släppts ut i Brasilien. Under 1960- och 1970-talet var denguefeber nästan utrotad i Brasilien då insekticiden DDT användes för att bekämpa myggorna. Sedan början av 1980 är sjukdomen tillbaka i landet och beräknas i dag infektera i storleksordningen 16 miljoner människor årligen. Genom att i drygt ett år kontinuerligt ha släppt ut genmodifierade myggor har myggpopulationen i ett område i Brasilien reducerats med mellan 81 och 95 procent. De olika procenttalen beror på olika mätmetoder.[54]

Chikungunyavirus och zikavirus kan också spridas till människa via myggarten *Aedes aegypti*. Fram till 2014 fanns inga kända fall av människor smittade med chikungunyaviruset på det västra halvklotet. Det första utbrottet skedde i Karibien och viruset har sedan 2014 spridit sig till flera länder i Latinamerika, bland annat Brasilien. Ytterligare ett virus som

sprids via myggan är zikaviruset. De första fallen i Brasilien rapporterades i maj 2015. Man har sett en koppling mellan gravida kvinnor som infekterats av zikaviruset och barn som föds med mikrocefali. Mikrocefali betyder litet huvud och orsakas av att hjärnan inte växer som den ska. I början av 2016 klassade Världshälsoorganisationen (WHO) spridningen av zika-viruset som ett internationellt nödläge. Senast det hände var när västra Afrika drabbades av ebolaviruset. Eftersom dessa två virus kan spridas av samma myggart som denguefeber skulle även spridningen av dessa virussjukdomar kunna kontrolleras där de genmodifierade myggorna släpps ut. Via nätet och även media sprids sedan i slutet av januari 2016 ogrundade rykten att utbrottet av zikavirus orsakats av de genmodifierade myggor som släppt ut i Brasilien för att bekämpa denguefeber.

Under 2014 gav Panamas biosäkerhetskommitté klartecken till att släppa ut *Oxitecs* genmodifierade myggor i landet. Under ledning av forskare vid *Gorgas Memorial Institute* släpptes cirka 4,2 miljoner myggor ut under sex månader. Det resulterade i en minskning av myggpopulationen i området med 93 procent. *Gorgas Memorial Institute* är världsledande när det gäller kontroll av sjukdomsspridande myggor.[55]

4.3.3 Fältförsök med genmodifierade kålmalar i USA

Under sommaren 2015 genomförde det brittiska företaget *Oxitec Limited* fältförsök med genmodifierade kålmalar i USA. Försöket utfördes i en stor bur där det växte kålplantor. Kålmalen är en allvarlig skadegörare på olika kålväxter som raps, brysselkål och broccoli. Globalt kostar skördebortfall och bekämpning av malen i storleksordningen 4-5 miljarder amerikanska dollar årligen. Malen har utvecklat resistens mot över 90 olika insektsbekämp-ningsmedel.

I försöket användes modifierade hanar som fick para sig med omodifierade honor. Hanarna hade modifierats så att alla honor som föddes dog innan de hann föröka sig. Resultaten från detta och en handfull andra liknande försök är under utvärdering. De modifierade kålmalarna är tänkt att användas för att skydda odlingar av kålväxter utan att lantbrukaren behöver använda bekämpningsmedel.

Oxitec har även modifierat två andra växtskadegörare, borrflugan och olivflugan. Företaget har tillsammans med sin lokala partner *Moscamed* fått tillstånd att testa borrflugan *Ceratitis capitata* i fältförsök i Brasilien. Borrflugan är en allvarlig skadegörare på mer än 250 arter till exempel aprikos, nektarin, mango, äpple, päron och citrusfrukter[56]

4.3.4 Genmodifierad lax godkänns som livsmedel i USA

I november 2015 bedömde den amerikanska läkemedels- och livsmedelsmyndigheten (FDA) att företaget *AquaBountys* genmodifierad lax är lika säker att äta som omodifierad lax.[57,58] Det är första gången ett genmodifierat djur har fått klartecken att användas som livsmedel. Redan i november 2013 godkände de kanadensiska myndigheterna produktion av ägg från laxen.[59] Laxen får endast odlas i slutna anläggningar på land.

Den modifierade laxen kallas *AquaAdvantage* och är en atlantlax som modifierats så att den under sin tidiga utveckling växer snabbare än omodifierad lax. Laxen har modifierats med en gen som producerar ett tillväxthormon. Tillväxtgenen kommer från kungslax och genens startsekvens från tånglake.

De modifierade atlantlaxarna är alla honor och har en triploid kromosomuppsättning för att förhindra att de korsar sig med vild lax. En triploid kromosomuppsättning innebär att de modifierade laxarna har tre kromosomer av varje sort mot normalt två.

Sedan tidigare är självlysande genmodifierade akvariefiskar (*GloFish*[60]) godkända att säljas på marknaden i USA. I EU är inga genmodifierade djur tillåtna att säljas som livsmedel, foder eller som akvariefiskar.

4.3.5 USA och EU har godkänt ett läkemedel från genmodifierade höns

I december 2015 godkände den amerikanska läkemedels- och livsmedelsmyndigheten (FDA) läkemedlet *Kanuma* som produceras i genmodifierade hönors ägg. Från äggen renas ett enzym fram som ska ersätta motsvarande enzym som saknas hos människor med Wolmans sjukdom. Det är en ovanlig ärftlig sjukdom där fettmolekyler i cellerna inte bryts ner som de ska.[61,62] I EU godkändes *Kanuma* i augusti 2015.[63]

Tidigare har två andra läkemedel som produceras av genmodifierade djur godkänts, både inom EU och i USA. *Ruconest*, används vid behandling av sjukdomen ärftligt angioödem och produceras i genmodifierade kaniners mjölk. *Atryn*, produceras i genmodifierade getters mjölk och är ett protein som motverkar blodkoagulering.[61,64,65]

4.3.6 Genmodifierade grisar som modell för hjärtsjukdom hos människa

Mutationer i en gen som kallas *SCN5A* är kopplad till arytmier i hjärtat hos människa. För att bättre förstå hur dessa hjärtproblem uppstår modifierades grisar så att de fick motsvarande mutation. Att forskarna valde just gris beror på att grisars hjärtan är mer lika mänskliga hjärtan än vad till exempel mushjärtan är. Forskarna kunde visa att de genmodifierade grisarna hade liknande hjärtproblem som människor med motsvarande mutation. Nästa steg blir att i detalj studera vad som händer i grisarna och förhoppningsvis kunna utveckla behandlingsmetoder för människor.[66]

4.4 Analysera arvsmassor för att rädda lantrashöns

Bohuslän-Dals svarthöna är en alldeles svart höna. Fjädrarna är svarta och köttet är mörkt. Hos de flesta individer är dessutom kammen och näbben svarta. De är en så kallad lantras som förr var vanlig i gränstrakterna i Bohuslän, Dalsland och Norge. Hedemorahönan är ett exempel på en annan lantras som kommer från Dalarna. De kan vara svarta, blå eller vita med inslag av andra färger. Precis som för Bohuslän-Dals svarthöna finns det individer av Hedemorahöns som har svart kam.

Genom att jämföra arvsmassan hos 22 Hedemorahönor och 12 Bohuslän-Dals svarthönor med eller utan svart kam kunde forskarna bestämma vilka gener som är kopplade till egenskapen svart kam. Dessutom kunde forskarna studera hur stor inaveln är i dessa två lantraser. Informationen från studien kan bland annat användas för att på bästa sätt bevara dessa lantraser utan genetisk utarmning.[67]

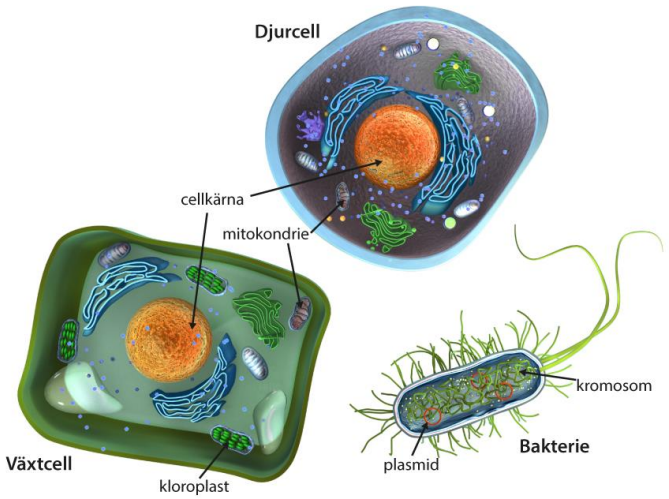
4.5 Pingviner har ett begränsat smaksinne

Hos människa finns fem grundsmaker, sött, salt, beskt, surt och umami. Umami är kanske den minst kända, men beskrevs redan för över 100 år sedan av en japansk kemist. Umami är ett japanskt ord som betyder ungefär god smak. Nu har forskare visat att pingviner under evolutionens gång förlorat förmågan att känna om något är beskt, sött eller umami. De saknar helt enkelt fungerande gener för de mottagarproteiner (receptorer) som är nödvändiga för att känna dessa smaker. Flera andra fågelarter som till exempel finkar saknar också förmågan att känna om något är sött, men har gener som gör att de kan känna beskt och umami.

Till skillnad mot mottagarproteinerna för salt och surt, är mottagarproteinerna för sött, beskt och umami temperaturkänsliga. De fungerar dåligt när det är riktigt kallt. Så även om pingvinerna skulle ha de nödvändiga generna i sin arvsmassa skulle de inte kunna känna smakerna på grund av det kyliga klimat de lever i. Pingviner sväljer dessutom sina byten hela.[68]

4.6 Tvärbandad harvallaby är en egen gren inom kängurudjur

Det är inte bara från människan och dess nära släktingar som forskare analyserar gammalt DNA för att bättre förstå evolutionen. En forskargrupp har analyserat gammalt DNA från mitokondrier (se figur 4) från ca 40 – 50 tusen år gamla fossil av kängurudjur. Studien gav två huvudresultat. Dels hur man rent tekniskt kan analysera gammalt DNA från fossil. Dels hur dagens kängurudjur är släkt med varandra och med utdöda kängurudjur. Forskargruppen beskriver hur kängurudjur kan delas in i tre huvudgrenar, *sthenurines*, *macropodines* och *lagostorphines*. Den tvärbandade harvallabyn, som är en utrotningshotad art, är det enda nu levande kängurudjuret inom grenen *lagostorphines*.[69]



Figur 4. I växtceller och djurceller finns den största andelen av arvsmassan samlad som kromosomer i cellkärnan. Bakteriecellernas kromosomer ligger fritt i cellen. Det finns också arvsmassa i växters och djurs mitokondrier. Mitokondrierna brukar beskrivas som cellens energifabriker. Växter har dessutom arvsmassa i kloroplasterna. I kloroplasterna omvandlar växterna solenergi, vatten och koldioxid till kolhydrater och syre. Copyright: Gunilla Elam.

5 Människan och medicinen

5.1 Förändra den humana arvsmassan med CRISPR/Cas9

5.1.1 Vad innebär genredigering?

Genredigering handlar om att skapa små riktade förändringar i arvsmassan. De första tekniker som användes för att skapa dessa förändringar 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 i forskarvärlden. En bidragande orsak till CRISPR/Cas9-teknikens stora genombrott var att den är betydligt enklare och billigare att använda än de äldre teknikerna.

Teknikerna bygger alla på nukleaser, enzymer som kan klippa itu DNA-spiralen. Till nukleaset kopplas endera ett specialdesignat proteinkomplex eller en RNA-molekyl (gäller CRISPR/Cas9) som leder nukleaset till en förutbestämd plats i arvsmassan.

Teknikerna kan användas på olika sätt. De kan till exempel användas för att byta ut enstaka baspar i en sjukdomsgen eller för att skapa en mutation på en förutbestämd plats i en viss gen så att den stängs av.

5.1.2 Kinesiska forskare genredigerar befruktade ägg

I april 2015 publicerades för första gången en vetenskaplig artikel där forskare rapporterade att de förändrat arvsmassan i befruktade humana ägg. De vetenskapliga tidskrifterna *Science* och *Nature* hade enligt de kinesiska artikelförfattarna båda tackat nej till att publicera studien på grund av etiska betänkligheter.

Publicering av artikeln föregicks av rykten att kinesiska forskare genomfört detta experiment. Cirka en månad innan publiceringen av den vetenskapliga artikeln hade brev från forskare och företagsrepresentanter publicerats i tidskrifterna *Science* respektive *Nature*. Budskapet i båda fallen var, förändra inte arvsmassan i humana könsceller eller befruktade ägg. De uppmanade till ett internationellt moratorium för denna typ av experiment.

Skillnaden mellan det som kallas somatisk genterapi och att genetiskt förändra befruktade ägg (zygotisk genterapi) är att förändringen av arvsmassan i det sistnämnda fallet går i arv. Vid somatisk genterapi förändras enbart vissa celler, men aldrig könscellerna.

Forskarna som utförde studien använde sig av ägg som befruktats med två spermier. Det säkerställde att ägget bara delade sig ett begränsat antal gånger och inte kunde resultera i ett fullgånget barn. Forskarna använde sig av CRISPR/Cas9-tekniken. Målet var att korrigera en

mutation i en gen som leder till beta-thalassemi, en sjukdom som beror på att proteinet hemoglobin, på grund av en mutation, blir felkonstruerat. Resultaten visade på en rad svårigheter. Bland annat var det i väldigt få fall de lyckades korrigera mutationen och genetiska förändringar skapades även på andra håll i arvsmassan.[70–73]

Som svar på publiceringen av artikeln om genredigering av befruktade ägg uttalade sig *The International Society for Stem Cell Research*. De uppmanade till ett moratorium när det gäller försök på humana könsceller och befruktade ägg i terapeutiskt syfte.[74]

5.1.3 Brittiska forskningsråd uttalar sig genredigerade befruktade ägg

Fem brittiska forskningsråd reagerade på diskussionerna som följde på publiceringen av den kinesiska studien. De stödde i ett gemensamt uttalande användningen av CRISPR/Cas9 och andra genredigeringsverktyg inom forskningen, inklusive forskning på humana könsceller och befruktade ägg. De fem forskningsrådet publicerade sitt uttalande eftersom de var oroade den kinesiska studien skulle leda till ett moratorium som förbjuder all genredigering av könsceller.

De deklarerade att de kommer att fortsätta att finansiera användningen av CRISPR/Cas9 och andra genredigeringsverktyg i de fall det är etiskt försvarbart och inom lagen. Forskning på ägg upp till 14 dagar efter befruktning är, efter tillstånd från *Human Fertilization and Embryology Authority*, lagligt i Storbritannien. Samma tidsrymd gäller i Sverige.

Några veckor efter det att de fem forskningsråden uttalat sig ansökte en stamcellsforskare om tillstånd att få använda CRISPR/Cas9 på humana befruktade ägg. Den forskning som kommer att bedrivas om tillstånd ges går ut på att studera vilka gener som behövs för att ett humant embryo ska utvecklas korrekt. Förhoppningen är att den kunskap som genereras från ett sådant projekt ska leda till bättre behandling vid infertilitet och förbättra chanserna till ett lyckat resultat vid provrörsbefruktning.[75]

5.1.4 Internationellt möte diskuterar genredigering av befruktade ägg

I november 2015 hölls ett möte i USA med titeln *International Summit on Human Genome Editing*. Mötet organiserades av *The National Academy of Sciences, National Academy of Medicine, Chinese Academy of Sciences* och *the Royal Society* i Storbritannien. Vid mötet deltog bland annat forskare, filosofer, etiker och politiker som diskuterade veten-skapliga, medicinska och etiska frågor i samband med de senaste framstegen inom den forskning som rör genredigering av den humana arvsmassan.

Mötet avslutades med ett uttalande från organisatörerna. De gav ett starkt stöd till användningen av CRISPR/Cas9 och andra genredigeringstekniker på könsceller och befruktade ägg, men bara i forskningssyfte. Att däremot låta det gå vidare till en graviditet ansåg de vore ansvarslöst eftersom man ännu inte vet hur säker tekniken är och för att det saknas en samsyn i samhället. De uteslöt dock inte helt en framtida användning av genredigeringstekniker där de genetiska förändringarna går vidare till nästa generation.[76]

5.2 Nya läkemedel, behandlingar och diagnoser

5.2.1 Genterapi-behandling redo att kommersialiseras

Västvärldens första godkända genterapi-behandling är redo att kommersialiseras. En sjukdom kan bero på mutationer i en gen som gör att det inte produceras något fungerande protein eller väldigt lite protein från den genen. Med hjälp av genterapi kan man då föra in en fungerande kopia av genen i kroppen. Då produceras det protein som saknas. När läkemedlet *Glybera* godkändes i EU 2012 var det den första genterapi-behandlingen som godkändes i västvärlden.[77] Läkemedlet är ännu inte godkänt i USA.

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

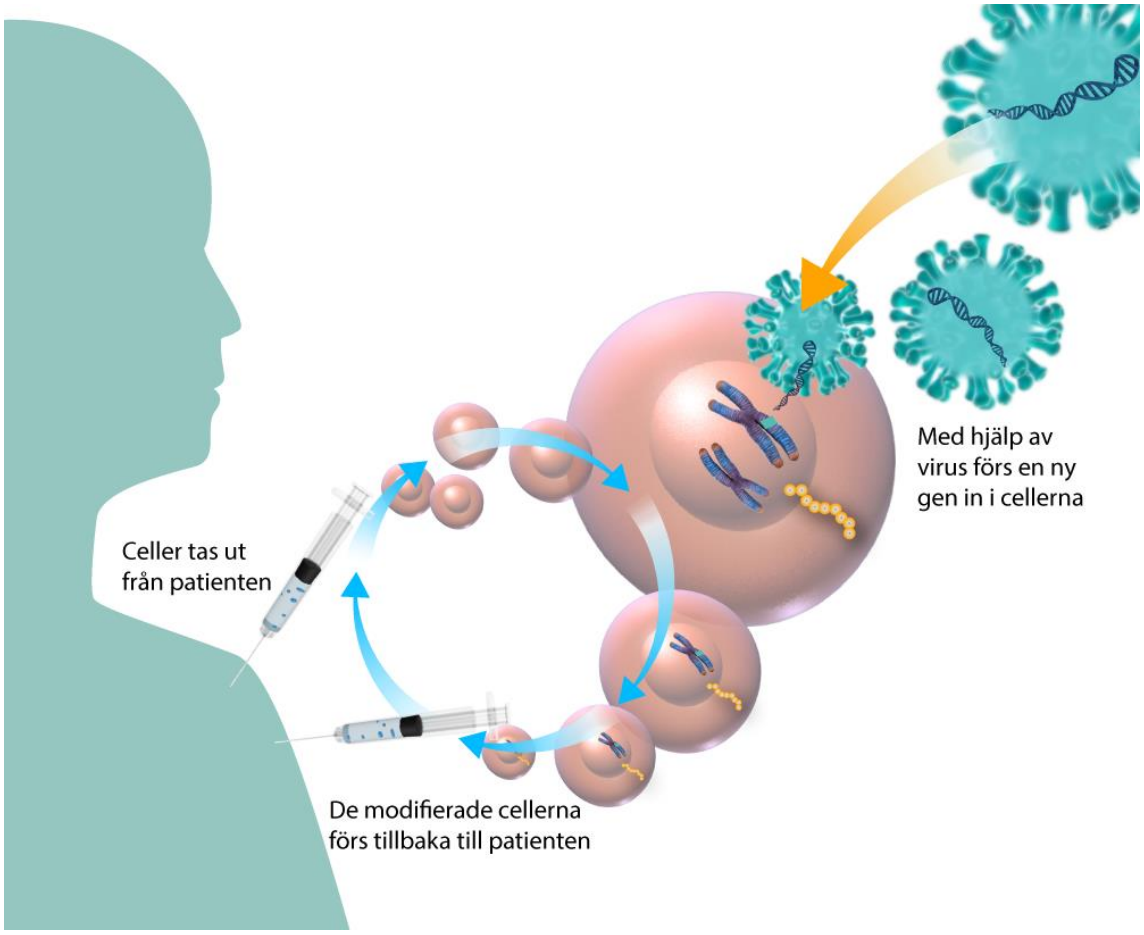
Läkemedlet har utvecklats av det Amsterdam-baserade företaget *uniQure* och det italienska företaget *Chiesi Farmaceutici* har den exklusiva rätten att kommersialisera *Glybera* inom EU och i en rad andra länder. Enligt den vetenskapliga tidskriften *Nature Biotechnology* kommer *Glybera* att börja säljas i Tyskland. Behandlingen är mycket kostsam, nästan en miljon amerikanska dollar per behandling.[78]

5.2.2 Genetiskt modifierat herpesvirus för behandling av cancer

Under 2015 godkände USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) ett onkolytiskt genetiskt modifierat herpes simplexvirus-1 för behandling av patienter med malignt melanom (en form av hudcancer). Att viruset är onkolytiskt innebär att det spränger (lyserar) cancerceller. Det modifierade viruset injiceras i synliga tumörer där det kopieras och spränger cancercellerna. Det stimulerar också immunförsvaret att attackera metastaser (dottertumörer). Det är första gången FDA godkänner en så kallad onkolytisk virusterapi. Virusterapin kommer att säljas under namnet *Imlygic*. [79–81] Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) lämnade den 22 oktober 2015 ett utlåtande där de rekommenderade ett marknadsgodkännande av produkten inom EU.[82]

5.2.3 Immunterapi för behandling av cancer

Immunförsvaret känner igen och angriper det som är främmande för kroppen som exempelvis förkylningsvirus och bakterier. Cancerceller kan också ses som främmande för kroppen eftersom de avviker från normala celler, men immunförsvaret är inte så effektivt på att oskadliggöra dem. En del av kroppens immunförsvar består av T-celler. En form av immunterapi vid behandling av cancer innebär att T-celler genmodifieras så att de blir effektivare på att hitta och döda cancerceller. Vanligtvis används patientens egna T-celler. Cellerna tas ut ur kroppen, modifieras och förs in i patienten igen (se figur 5).



Figur 5. Cellerna genmodifieras utanför kroppen och sätts sedan tillbaka genom en transfusion. De modifierade cellerna kan sedan känna igen och döda cancercellerna. Copyright: Gunilla Elam.

I april 2012 blev en flicka från USA det första barnet i världen att behandlas med genmodifierade T-celler. Den cancerform hon hade var akut lymfatisk leukemi (en form av blodcancer) och hon svarade inte på standardbehandlingar. Hon har nu varit fri från cancer i tre år.[83]

Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala startades 2014 en klinisk studie med denna typ av behandling som kallas CAR T-cellterapi. Det är första gången den här typen av immunterapi testas i Sverige och resultaten har varit mycket lovande. Exempelvis har en av patienterna inte längre några cancerceller kvar.[84]

Vissa patienter har inte tillräckligt många friska T-celler för att denna form av immunstärkande terapier ska kunna användas. Det gällde bland annat en brittisk flicka som vid 14 veckors ålder diagnosticerades med en aggressiv form av akut lymfatisk leukemi. När flickan var i ettårsåldern var alla möjligheter att rädda hennes liv uttömda och läkarna hade ingenting annat att erbjuda än palliativ vård.

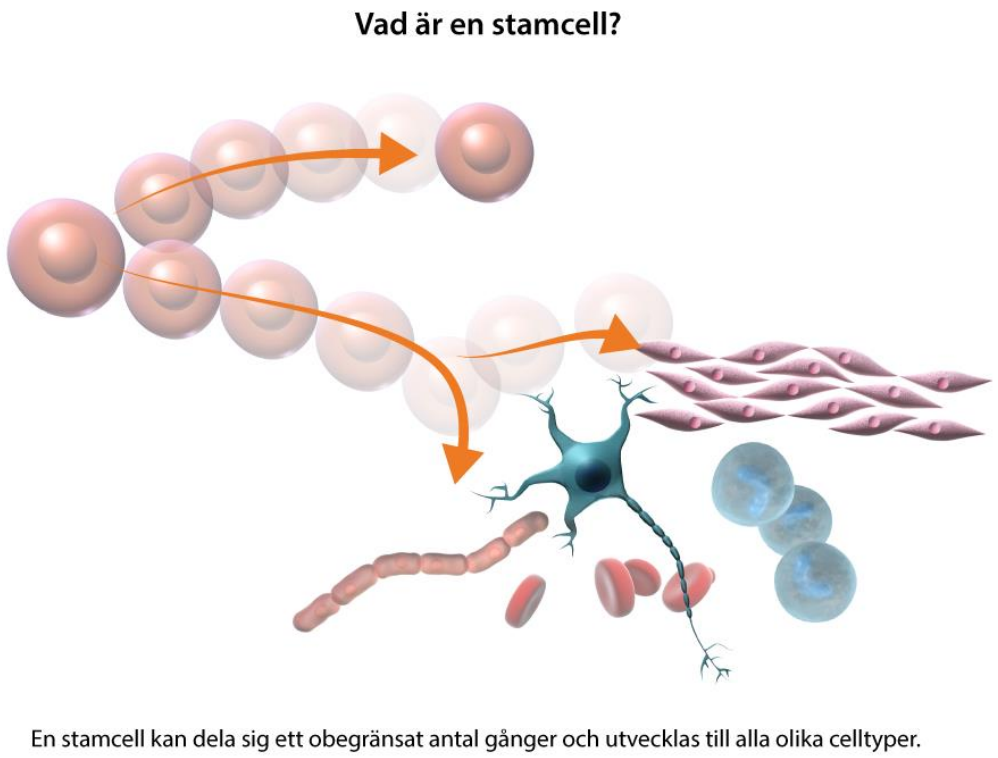
Det fanns dock en behandling som ännu var på försöksstadiet och efter etiskt tillstånd och ett godkännande från föräldrarna testades den nya behandlingen vid *Great Ormond Street Hospital* i London där flickan vårdades. Läkarna använde sig av T-celler från en donator. Donatorns T-celler modifierades med gener som gav cellerna bättre förmåga att hitta och döda cancerceller. Dessutom användes genredigeringstekniken TALEN för att slå ut vissa gener i

donatorns T-cellerna. Detta för att minska riskerna för avstötning. De modifierade T-cellerna som kallas UCART har utvecklats av företaget *Cellectis*. Efter två månader var barnet fri från sin cancer och den hade inte kommit tillbaka vid slutet av året. Det måste dock gå längre tid för att läkarna ska friskförklara flickan. [85]

5.2.4 Läkemedel som återställer cancerpatienters epigenom

Genom är detsamma som arvsmassa, det vill säga allt DNA i en cell. Epigenomet består av molekyler som binder till DNA och de proteiner DNA är packat kring. En levercell behöver ha vissa gener påslagna för att kunna sköta sina uppgifter. I andra celltyper ska dessa gener vara avstängda. Det är här epigenomet kommer in. Det ser till att rätt gener är aktiva vid rätt tidpunkt i de olika celltyperna.

I cancerceller är det epigentiska mönstret ofta förändrat. Dessa förändringar är reversibla och det är därför möjligt att återställa epigenomet i cancerceller. I USA har ett läkemedel som återställer epigenomet i cancerceller hos patienter med multipelt melanom godkänts. Läkemedlet blockerar ett enzym som är inblandat i modifieringarna av epigenomet och är tänkt att ges i kombination med andra behandlingar.[86–88]



Figur 6. En stamcell kan dela sig ett obegränsat antal gånger och utvecklas till olika celltyper, till exempel nervceller, hudceller eller röda blodkroppar. Copyright: Gunilla Elam.

5.2.5 EU godkänner stamcellsbehandling

I februari 2015 godkände EU-kommissionen en stamcellsbehandling (för definition av stamcell se figur 6) mot brännskador i ögonen. Brännskador kan leda till brist på de så kallade limbala stamcellerna i ögat. Dessa stamceller återbildar hornhinnan och när de saknas växer andra typer av celler över ögat för att skydda det. Det leder bland annat till inflammationer, grumlad syn, ärrbildning och i slutänden svåra smärtor och blindhet. Den medicinska produkten som nu godkänts heter *Holoclar* och består bland annat av limbala stamceller som isolerats från ett oskadat område i patientens öga. Cellerna odlas under två till fyra veckor och transplanteras sedan tillbaka till patientens skadade öga.[89]

5.2.6 Modifierat insulin kan ge bättre kontroll av blodsockerhalten

Patienter med typ-1 diabetes saknar de celler i bukspottskörteln som normalt producerar insulin. Insulin reglerar ämnesomsättningen genom att stimulera muskel- och fettvävnad att absorbera sockermolekylen glukos från blodbanorna. Brist på insulin leder till att sockret stannar kvar i blodet och blodsockernivån stiger.

Patienter med typ 1-diabetes kan behandlas med långtidsverkande insulin som täcker det basala behovet, kombinerat med insulin som tas i samband med måltid. Ett alternativ är behandling med hjälp av en så kallad insulinpump. Insulinpumpar ger en jämn tillförsel av insulin och man kan med pumpen tillföra extra insulin vid måltider.

Forskare vid *Massachusetts Institute of Technology* i USA har utvecklat en ny form av insulin som inte bara är långtidsverkande utan också bara är aktiv när det behövs, det vill säga när blodsockerhalten är för hög. Detta kan förhindra att en diabetespatients sockernivå blir farligt låg.

Vid studier på möss har forskarna visat att det modifierade insulinet kunde kontrollera blodsockerhalten bättre än både det vanliga insulinet och det långtidsverkande. Forskarna planerar nu att testa det modifierade insulinet på andra försöksdjur och justera den kemiska sammansättningen av insulinet för att göra det ännu bättre på att känna av blodsockernivåerna.[90]

5.2.7 Första diagnoserna från brittiska *The 100 000 Genome Project*

I slutet av 2012 lanserade Storbritanniens premiärminister David Cameron *The 100 000 Genome Project*. Inom projektet ska hela arvsmassan hos 100 000 personer sekvensbestämmas. Projektet fokuserar på patienter med sällsynta sjukdomar och deras familjer och på patienter med cancer.

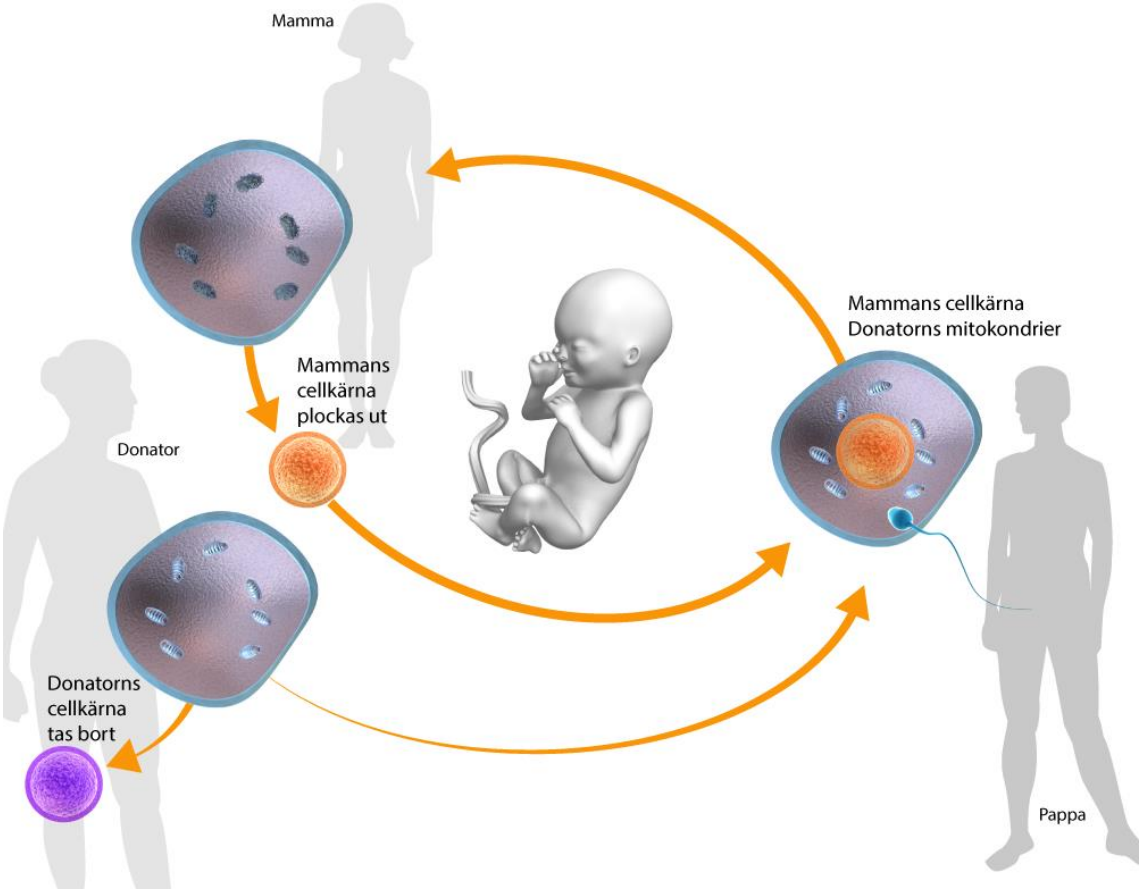
Nu har de första resultaten från projektet presenterats. Forskarna har bland annat kommit fram till vad som orsakat sjukdom hos en 57-årig man som under större delen av sitt liv haft högt blodtryck och protein i urinen. Det sistnämnda hade lett till svåra njurproblem, med två njurtransplantationer som följd. Hans pappa, bror och farbror, som nu är döda, hade samma sjukdomsbild och dottern har börjat uppvisa symptom på samma åkomma. Genom att sekvensbestämma mannens arvsmassa har forskarna kunnat identifiera just den genvariant som är orsaken till sjukdomen. Mer kunskap om vad sjukdomen beror på ökar möjligheterna att hitta nya behandlingar. Projektet genomförs av företaget *Genomics England* som ägs av hälsodepartementet.[91,92]

5.2.8 Mitokondriedonation godkänns i Storbritannien

Den största delen av vår arvsmassa finns i cellkärnan, men det finns också arvsmassa i mitokondrierna (se figur 4), cellens energiproducenter. Vid mitokondriella sjukdomar fungerar inte mitokondrierna som de ska. Det kan bero på mutationer mitokondrie-DNA, men också på mutationer i gener i cellkärnan eftersom mitokondrierna är beroende av de gener som finns där.

När mitokondrierna inte fungerar som de ska kan det påverka olika vävnader och organ i kroppen, särskilt de som förbrukar mycket energi. Mitokondrier med muterat DNA och mitokondrier med friskt DNA är slumpvist fördelade i kroppen och andelen mitokondrier med muterat DNA i olika vävnader och organ varierar från individ till individ. Hur allvarlig sjukdomen blir, vilka symptom som uppstår och om och när sjukdomen bryter ut kan därför variera kraftigt inom en och samma familj.

I slutet av oktober 2015 trädde en ny lagstiftning i kraft i Storbritannien. Lagstiftningen innebär att en kvinna med en betydande risk att överföra en mitokondriell sjukdom till sina barn kan få donerade, friska mitokondrier (se figur 7). För att en klinik ska få utföra detta krävs tillstånd från *Human Fertilisation and Embryology Authority*.[93]



Figur 7. En schematisk beskrivning av mitokondriebyte. Copyright: Gunilla Elam.

5.2.9 USA godkänner 23andMe:s gentest för Bloom syndrom

USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) har godkänt ett gentest för konsumenter. Testet visar om en frisk person är bärare av ett anlag för Bloom syndrom. För att ett barn ska drabbas av syndromet krävs att båda föräldrarna är bärare av anlaget.

Individer med Bloom syndrom har en ökad risk att i unga år utveckla olika former av cancer. De har ofta inlärningssvårigheter och upprepade infektioner i luftvägar, lungor och öron. Män med Bloom syndrom producerar inga spermier och bland kvinnor är fertiliteten reducerad.[94]

5.2.10 AstraZeneca satsar på genredigeringsverktyget CRISPR/Cas9

I början av året meddelade företaget *Astra Zeneca* att de inlett samarbete med fyra aktörer som är ledande när det gäller genredigeringsverktyget CRISPR/Cas9. Företaget kommer att använda tekniken inom den forskning vars syfte är att ta fram nya läkemedel.[95,96]

5.3 Genmodifierade blodceller ger önskad blodgrupp

Sjukvården är beroende av blodgivare för att bland annat kunna genomföra operationer och behandla cancersjuka. Ungefär 100 000 personer får varje år blod, när de behandlas på svenska sjukhus.[97] Ett praktiskt problem inom blodgivningen är att den som ger blod och den som får blod måste ha samma blodgrupp.[98,99] Av de drygt 30 blodgrupper som vi människor har är det två typer av blodgrupper som man särskilt tittar på, nämligen AB0- och RhD-blodgrupperna.[100] En blodgivare som har 0 RhD-minus kan ge blod till alla. Det är bara 6 procent i Sverige som har denna blodgrupp.[98]

Nu har en forskargrupp använt genredigeringstekniken TALEN på blodceller, och förändrat dem från RhD-plus till RhD-minus. Forskarna var nöjda med att de lyckades omvandla RhD-plus cellerna till RhD-minus celler, men de såg flera praktiska problem, till exempel så kan metoden inte användas på mogna blodceller.[100]

5.4 Att sekvensbestämma arvsmassa med en MinION

Företaget *Oxford Nanopore Technologies* har tagit fram en mycket liten sekvensbestämnings-maskin. Den kallas MinION och är inte större än en mobiltelefon. Förutom att MinION är bär-bar och kan kopplas direkt till en dator via USB-porten så kan den läsa långa bitar av DNA.[101,102]

En förhoppning är att man med hjälp av denna lilla sekvensbestämningsmaskin relativt enkelt ska kunna bestämma DNA-sekvensen hos olika vävnadsprover direkt på sjukhusen i stället för att skicka iväg proverna till särskilda laboratorier. Det skulle kunna vara ett bland flera verktyg när läkare ska ställa diagnoser.

Nu har några forskare sekvensbestämt arvsmassan hos *E. coli*-bakterier för att testa MinION. De valde *E. coli* eftersom det är en organism med en liten arvsmassa som är relativt enkel att sekvensbestämma. Dessutom är arvsmassan redan sekvensbestämd så forskarna kunde jämföra sin nya sekvens med den befintliga.[103]

Forskarna ansåg att MinION gav ungefär lika bra sekvenser som befintliga maskiner, men att det finns utrymme för justeringar. MinION har till exempel svårt att läsa långa sträckor med samma bokstav (till exempel långa rader av TTTTTTTT).[103–106]

En annan grupp forskare har använt MinION för att sekvensbestämma bakterier och virus i olika prover. Med hjälp av sekvenserna kunde de bestämma vilka virus och bakterier som fanns i proverna. De kunde skilja mellan olika virus vars DNA-sekvenser var till 98 procents identiska.[107] Genom att sekvensbestämma arvsmassan hos virus och bakterier skulle den behandlande läkaren kunna få reda på vilka virus och bakterier som patienten bär på och därmed anpassa behandlingen.[108,109]

5.5 Kartläggning av proteinerna i människokroppen

Delar av vår arvsmassa består av gener vars information översätts till proteiner. Proteiner har många olika funktioner i kroppen. De transporterar till exempel molekyler, utför kemiska processer och bygger upp membran. Även om alla celler i en organism bär på samma gener, kan en viss gen vara aktiv i en typ av vävnad men inte i en annan. Det betyder att olika proteiner produceras i olika delar av kroppen.

Forskningsprojektet *Human Protein Atlas* startades 2003 av svenska forskare. Inom projektet har över 90 procent av de cirka 20 000 proteinerna i människokroppen analyserats. Analyserna visar i vilka vävnader de olika proteinerna finns och om de finns inuti cellen eller i blodomloppet. Ungefär hälften av alla proteiner som analyserades fanns i alla undersökta vävnader och organ. Dessa proteiner är bland annat involverade i celltillväxt, energiproduktion och ämnesomsättning.

Informationen om var i människokroppen de olika proteinerna produceras kan användas för att förklara hur olika läkemedel fungerar och för att utveckla nya. Potentiellt kan resultaten också användas för att förutsäga om ett visst läkemedel kommer att ge kraftiga biverkningar.[110–112]

5.6 Stamceller för att framställa konstgjorda organ

5.6.1 Forskare som opererat in konstgjorda strupar utreds

I *Genteknikens utveckling 2014* refererade vi till en forskningsartikel som publicerats i tidskriften *Nature Communication*. I artikeln beskrevs hur konstgjorda matstrupar satts in i råttor. Studien utfördes vid Karolinska institutet (KI). Efter två anmälningar om oredlighet i forskning riktad mot sju vetenskapliga artiklar, däribland den studie på råttor som refereras till i *Genteknikens utveckling 2014*, startade KI en utredning. De tillsatte bland annat en extern utredare som fick i uppdrag att gå igenom och yttra sig om dessa sju artiklar. Utredaren slog fast att det i alla sju artiklar fanns exempel på oredlighet i forskning och att en av forskarna, som också är läkare, bär huvudansvaret. KI friade forskaren från misstanke om vetenskaplig oredlighet.[36,113–118]

I *Genteknikens utveckling 2013* refererade vi till en studie som publicerats i tidskriften *The Lancet*. Det var en uppföljningsstudie av en colombiansk kvinna som fem år tidigare fått en konstgjord luftstrupe inopererad. Vi refererade också till ett pressmeddelande från KI som

beskriver hur en knappt treårig flicka, som fötts utan luftstrupe, fått en konstgjord strupe inopererad.[119–122]

Samme forskare som ovan har utfört flera liknande operationer, varav tre vid Karolinska universitetssjukhuset (KS). Av dessa tre patienter är idag två döda och den tredje är helt beroende av intensivvård. Under 2015 inleddes bland annat en förundersökning om grovt vållande till annans död och grovt vållande till kroppsskada. Under januari och första delen av februari 2016 har mediabevakningen av dessa fall intensifierats. Dessutom har KI:s styrelse tillsatt en ny utredning för att granska fallet. Även KS har tillsatt en utredning.[123–127]

5.6.2 Miniorgan för att bättre förstå hur läkemedel fungerar

Konstgjorda organ är inte alltid tänkta att i en framtid användas vid transplantationer. De används också för att förstå hur ett organ fungerar och för att få mer kunskap om hur människan som organism utvecklas och fungerar. Dessutom kan de användas när läkemedel ska testas. Exempelvis kan miniorgan ge mer information än bara celler. Förhoppningen är att man också ska kunna minska antalet försöksdjur genom att använda miniorgan.

Miniorganen framställs genom att stamceller behandlas med olika ämnen som stimulerar utvecklingen till ett organ. Än så länge har man inte kunnat odla fram ett färdigt organ som skulle kunna ersätta ett skadat organ hos en fullvuxen människa, men det finns exempel på minivarianter av hjärnor, levrar, njurar och magar.[128]

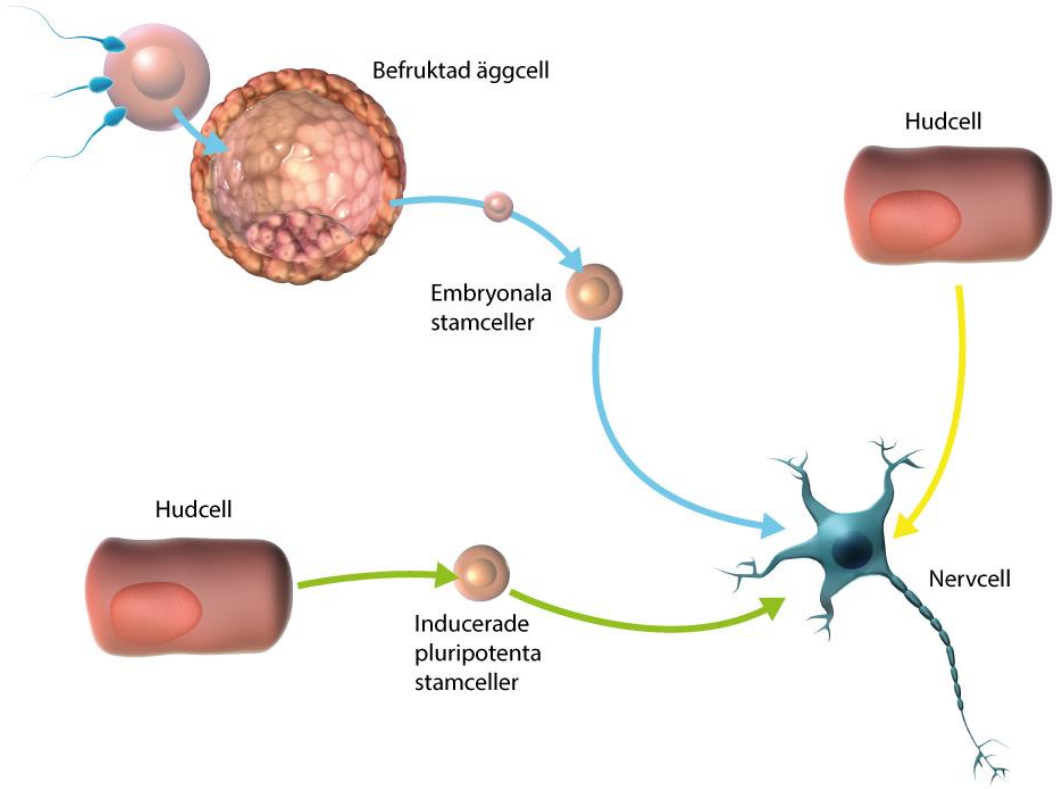
5.6.3 Minihjärnor för att bättre förstå uppkomsten av autism

En forskargrupp har utgått från hudceller från personer med autism och skapat ett slags minihjärnor (eller tredimensionella neuron-kulturer, som forskarna själva kallar det). Utvecklingen av minihjärnorna har gått via så kallade inducerade pluripotenta stamceller (för definition se figur 8). Det är inte exakta kopior av färdigutvecklade hjärnor, utan millimeterstora strukturer som påminner om barnets hjärna de första månaderna av en graviditet. Som jämförelsematerial användes minihjärnor som tagits fram på motsvarande sätt från de autistiska barnens pappor. Forskarna kunde se att regleringen av neuronerna fungerade olika i minihjärnorna från de autistiska personerna jämfört med deras pappor. Enligt forskarna ger minhjärnorna en bättre inblick i hur autism uppstår än till exempel försöksdjur.[129,130]

5.7 2015 års nobelpris i kemi – så reparerar cellen skadat DNA

Årets nobelpris i kemi gick till tre forskare som kartlagt hur skadat DNA repareras. En av dessa forskare var svensken Tomas Lindahl.

Det uppstår dagligen tusentals spontana mutationer i vår arvsmassa. Varje gång DNA kopieras i samband med att celler delar sig skapas mutationer. Dessutom skadas vårt DNA av yttre faktorer som exempelvis solljus, rökning och mutationsframkallande ämnen. I cellen finns en rad system som kan upptäcka och reparerar dessa skador och det är flera av dessa reparationssystem som de nobelprisbelönade forskarna kartlagt.[131]



Figur 8. Nervceller kan utvecklas via embryonala stamceller eller via inducerade pluripotenta stamceller. De kan också utvecklas direkt från hudceller. Copyright: Gunilla Elam.

6 Växter

6.1 Kommersiell odling av genetiskt modifierade grödor

Under 2015 odlades genetiskt modifierade grödor (GM-grödor) på ungefär 180 miljoner hektar världen över. Det är en minskning med knappt två miljoner hektar jämfört med 2014. Sedan 1996, första året med kommersiell odling av GM-grödor, har arealen ökat 100 gånger från cirka 1,7 miljoner hektar till dagens 180 miljoner hektar. Totalt odlades GM-grödor i 28 länder under 2015 (tabell 1). De största arealerna odlades i USA, följt av Brasilien, Argentina, Indien, Kanada och Kina. I Vietnam odlades för första gången genmodifierad gröda kommersiellt. Under de 20 åren med kommersiellt odlade grödor har åtminstone 38 länder odlat GM-grödor i ett eller flera år.

Genetiskt modifierad sojaböna odlades på 83 procent av den totala sojabönsarealen i världen. Motsvarande siffra för bomull var 75 procent, för majs 29 procent och för raps 24 procent. Övriga GM-växter som odlades kommersiellt under 2015 var aubergine, squash, papaya, alfalfa, sockerbeta, potatis och poppel (tabell 1). Sammanlagt har GM-grödor, från de första 1,7 miljoner hektaren 1996 fram till idag, odlats på cirka två miljarder hektar. Mer än 90 procent av all majs, sojaböna och bomull som odlades i USA var genmodifierad. På motsvarande sätt var mer än 90 procent av all raps som odlades i Kanada och den bomull som odlades i Indien genmodifierad.

En GM-gröda är godkänd för odling inom EU. Det är en majs som är resistent mot bland annat majsmott och som betecknas MON810. Inom EU odlades den insektsresistenta majsen på 116 870 hektar under 2015. Majsen odlades i Spanien, Tjeckien, Portugal, Slovakien och Rumänien. Av de knappt 117 000 hektaren, odlades cirka 92 procent i Spanien.[132] Från MON810 förädlas majsen vidare för att få fram olika sorter för till exempel olika klimat. I december 2015 fanns 218 olika majssorter som bygger på MON810 i EU:s gemensamma sortlista över arter av lantbruksväxter.[133]

När det gäller egenskaper så var herbicidtolerans den vanligaste och grödor med herbicid-tolerans odlades på 53 procent av de 180 miljoner hektaren. Insektsresistens var den näst vanligast och odlades på 14 procent av arealen. På senare år har dessa två egenskaper kombinerats, så kallade staplade egenskaper. Ibland har de kombinerats med ytterligare egenskaper. Under 2015 odlades grödor med staplade egenskaper på 33 procent av den totala arealen av GM-grödor.[132]

Tabell 1. I tabellen listas de 28 länder som odlade genetiskt modifierade (GM) grödor under 2015. Vietnam är ett nytt land på listan jämfört med 2014 och Kuba har försvunnit. Länderna är sorterade efter antal hektar (ha) odlade GM-grödor. USA odlade flest antal ha (70,9 miljoner ha). Honduras och de andra åtta länderna i slutet på listan odlade vardera mindre än 50 000 ha. För varje land presenteras vilka GM-grödor som odlades under 2015.[132]

Land	Grödor[A]
USA	majs, sojaböna, bomull, raps, sockerbeta, alfalfa, papaya, squash, potatis
Brasilien	sojaböna, majs, bomull
Argentina	sojaböna, majs, bomull
Indien	bomull
Kanada	raps, majs, sojaböna, sockerbeta
Kina	bomull, papaya, poppel
Paraguay	sojaböna, majs, bomull
Pakistan	bomull
Sydafrika	majs, sojaböna, bomull
Uruguay	sojaböna, majs
Bolivia	sojaböna
Filippinerna	majs
Australien	bomull, raps
Burkina Faso	bomull
Burma	bomull
Mexiko	bomull, sojaböna
Spanien	majs
Colombia	bomull, majs
Sudan	bomull
Honduras	majs
Chile	majs, sojaböna, raps
Portugal	majs
Vietnam	majs
Tjeckien	majs
Slovakien	majs
Costa Rica	bomull, sojaböna
Bangladesh	aubergine
Rumänien	majs

[A] Egenskaperna hos de genmodifierade grödorna. Varje art har en eller flera sorter med en eller flera egenskaper av de som listas här: alfalfa - herbicidtolerans; aubergine - insektsresistens; bomull - herbicidtolerans, insektsresistens; majs - herbicidtolerans, insektsresistens, torktolerans; papaya - virusresistens; poppel - insektsresistens; raps - herbicidtolerans; sockerbeta - herbicidtolerans; sojaböna - herbicidtolerans, insektsresistens; squash - virusresistens.

6.2 Genmodifierade äpplen godkända i USA

När vissa ämnen i äpple kommer i kontakt med syre mörknar det. Det kan inträffa när äpplet utsätts för stötar vid till exempel skörd eller transport. Samma sak händer när du tar en tugga av äpplet. Den process som gör att äpplet mörknar i kontakt med syre är beroende av ett enzym i äpplet. Det kanadensiska företaget *Okanaga Speciality Fruit* har genetiskt modifierat två välkända äppelsorter *Golden Delicious* och *Granny Smith* så att inget eller väldigt lite av enzymet produceras. Det gör att äpplet inte mörknar. De modifierade äpplena kallas *Arctic Apples* och godkändes i USA i mitten av februari 2015. De DNA-sekvenser som *Arctic Apples* modifierats med kommer från äpple.[134]

6.3 Brasilien godkänner genmodifierad eukalyptus

Under 2015 godkändes en genmodifierad eukalyptus för kommersiell användning i Brasilien. Eukalyptusen är modifierad så att den växer snabbare och ger i storleksordningen 20 procent mer massa. Eukalyptusen har tagits fram av företaget *Futuragene* som ägs av brasilianska *Suzano Pulp and Paper*.[135] Sedan tidigare odlas två typer av genmodifierade träd kommersiellt, insektsresistent poppel i Kina och virusresistent papaya i USA och Kina.

6.4 Torktålig sojaböna på väg att bli godkänd i Argentina

En genmodifierad sojaböna som är torktolerant har godkänts av *CONABIA*, den nationella kommissionen för bioteknik i Argentina. *CONABIA* är ett av tre organ i Argentina som måste godkänna en genmodifierad gröda innan den släpps ut på marknaden. *CONABIA* granskar om grödan är säker för miljön. De andra två organen granskar om grödan är säker som livsmedel och hur grödan påverkar Argentinas handel.

Sojabönan har modifierats med en gen från solros. Jämfört med omodifierad sojabönan ger den genmodifierade 7 procent högre skörd vid normala förhållanden och 14 procent högre skörd vid torka.[136]

6.5 Korngenen som ger ris högre stärkelseinnehåll och lägre metanutsläpp

Metangas är den näst största växthusgasen efter koldioxid, och bidrar till den globala uppvärmningen. Risfält är en av de stora källorna till metanutsläpp. Det är olika mikroorganismer i risfältet som producerar metangasen.

Ris är tillsammans med majs och vete en av de viktigaste grödorna i världen. Under 2013 skördades 750 miljoner ton ris i världen.[137] I risförädling strävar man efter att få ris med höga stärkelsehalter.[138]

Forskare från Sverige, USA och Kina har tillsammans tagit fram ett ris som har högre halter av stärkelse och som vid odling inte producerar lika mycket metangas som det omodifierade. Det modifierade riset har blivit uppmärksammat i media under året.[139–142]

Forskarna modifierade riset med en gen från korn. Det resulterade i ett ris med mer stärkelse i riskornen och strået och mindre mängd socker i rötterna jämfört med omodifierat ris. Dessutom släpptes det ut lägre halter av metan när riset odlades. Det genmodifierade riset har odlats i växthus och i fältförsök i Kina.

Aktiviteten hos korngenen ledde till en omfördelning av socker från rötterna till riskorn och strået (där sockret lagras som stärkelse). Forskarna drog slutsatsen att den mindre mängden socker i rötterna tillsammans med ett mindre läckage av socker ledde till en sämre tillgång till näring för mikroorganismerna. Det ledde i sin tur till att färre mikroorganismer kunde överleva och producera metan.[138]

6.6 Gen som ger kompakta växter med senare blomning och bättre tolerans mot infektioner

Petunia och *Kalanchoë blossfeldiana* (säljs som våreld, höstglöd eller kalanchoë i Sverige) är två ekonomiskt viktiga prydnadsväxter. Precis som för alla andra odlade växter vill producenterna ha växter som tål sjukdomar bra. En annan önskvärd egenskap är ett kompakt växtsätt.

Genom att sätt in och överuttrycka en gen från backtrav i kalanchoë och petunia fick man fram plantor med ett mer kompakt växtsätt. En nackdel, ur produktionsperspektiv, var att blomningen blev försenad jämfört med omodifierade plantor.

De genmodifierade petuniaplantorna behandlades med en sjukdomsframkallande bakterie (*Pseudomonas syringae* pv. tomato). Vissa genmodifierade plantor var lika känsliga för bakterien som de omodifierade, andra tålde bakterien. Det verkar som att antalet kopior av genen från backtrav spelar roll. Om en petuniaplanta bär på flera kopior av genen så har den ett bättre skydd mot bakterien.[143]

6.7 Genmodifierat vete med kolesterolsänkande egenskaper

Korn och havre innehåller höga halter av lösligt betaglukan. Betaglukan i löst form kan sänka kolesterolhalten och därmed minska risken för hjärt- och kärlsjukdomar. Vete har inte samma goda egenskaper eftersom det innehåller betaglukan med en struktur som gör det olösligt.

För att betaglukan ska bildas behövs ett visst enzym. Skillnaderna mellan detta enzym i havre respektive vete är mycket liten. Det rör sig om en enda aminosyra. Eftersom det är frågan om en så pass liten skillnad planerar australiensiska forskarna att testa någon av de nya genredigeringsteknikerna. Med dessa tekniker kan man göra små och riktade förändringar i genen för enzymet och därmed påverka aminosyrasammansättningen. De har även planer på att undersöka om enzymets aminosyrasammansättning varierar i olika vetesorter. Redan nu genomför forskargruppen fältförsök med vete som modifierats med havrets gen för enzymet.[144–146]

6.8 Inaktivering av gen i potatis ger chips med lägre akrylamidhalt

Det är vanligt att potatis förvaras kallt. Det gör att knölarna inte skrumpnar ihop lika snabbt, att de inte börjar gro så lätt och att spridning av potatissjukdomar hämmas. En negativ effekt av kylförvaringen är att halterna av sockerarterna fruktos (fruktsocker) och glukos (druvsocker) kan öka. Det gör potatisen sötare. Om potatisen sedan tillreds vid höga temperaturer, till exempel friteras, blir den brunfärgad, smakar bittert och får ökade halter av akrylamid. Enligt den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) kan akrylamid potentiellt öka risken för cancer.[147,148]

Forskare har nu använt en teknik som kallas TALEN för att slå ut alla kopior av en gen i potatis. Den gen som inaktiverades producerar normalt ett protein som bryter ner sackaros (rör- och betsocker) till glukos och fruktos. Knölarna från dessa plantor innehöll så låga nivåer av glukos och fruktos att det inte gick att mäta. De chips som tillverkades från potatisen innehöll 73 procent lägre halt av akrylamid jämfört med chipsen som tillverkats från kontrollplantornas knölar. De var också betydligt ljusare till färgen.[149] Potatisen innehåller inte något främmande DNA och det är därför oklart om potatisen ska regleras som en GMO eller inte.[36]

6.9 Genmodifierade växter som tål angrepp från koloradoskalbaggen

Koloradoskalbaggen är en skadegörare på potatis. Den angriper också närbesläktade arter som tomat, tobak och aubergine. Skalbaggen kommer ursprungligen från USA och Mexiko men finns numera även i andra delar av världen, till exempel i Asien och i Europa. Eftersom kolorado-skalbaggen är en mycket allvarlig växtskadegörare uppmanar Jordbruksverket den som tror sig ha hittat en koloradoskalbagge att döda den och kontakta dem eller länsstyrelsen. I de flesta regioner där potatis odlas har skalbaggen inga naturliga fiender. Den har också utvecklat resistens mot de flesta bekämpningsmedel som används för att skydda grödor mot angrepp. Det gör att många bekämpningsmedel är mer eller mindre verkningslösa mot koloradoskalbaggen.

Nu har forskare med hjälp av genmodifiering tagit fram tobaksplantor som är resistenta mot koloradoskalbaggen. Den metod de använde sig av bygger på RNA-interferens (RNAi).[150] RNAi är en naturligt förekommande process som reglerar proteinproduktionen genom att steget mellan gen och protein, mRNA, bryts ner. I växter, svampar och insekter ger RNAi-systemet till exempel skydd mot angrepp från vissa virus.

Forskarna modifierade tobak så att proteinproduktionen från en av skalbaggens livsnödvändiga gener stängdes av när den åt av tobaken. De modifierade plantorna producerar inget nytt protein och det genetiska material som tobaken modifierats med designades för att vara skadligt för just koloradoskalbaggen.

Växter har genetiskt material både i kärnan och i kloroplasterna, de utrymmen i växtceller där fotosyntesen sker. Forskarna visade att de plantor vars kloroplast-DNA modifierats var betydligt effektivare på att bekämpa skalbaggen än de som fått sitt kärn-DNA modifierat.[151]

6.10 Genmodifierad mossa producerar läkemedelskandidat

Muddermossa har genmodifierats så att den producera ett läkemedel. Detta läkemedel har fått klartecken att genomgå en klinisk prövning i Tyskland. Det potentiella läkemedlet är tänkt att användas för behandling av Fabrys sjukdom. Sjukdomen beror på en mutation i en gen, som leder till att det produceras lite eller inget alls av enzymet alfagalaktosidas. Enzymbristen gör att vissa ämnen i kroppens celler inte bryts ned utan lagras i cellerna. Det kan leda till att blodkärl och andra organ skadas.[152]

6.11 Gen kopplad till saffransproduktion

Saffranskrokus tillhör samma släkte som vårkrokus och snökrokus som vi odlar i våra trädgårdar. Den stora skillnaden mellan des tre krokusarterna är att saffranskrokusen har långa röda märken på sina pistiller som torkas för att bli det eftertraktade saffranet.

Saffran består av flera olika molekyler som ger färg och smak. Dessa molekyler är olika sorters karotenoider. Från karotenoider får man bland annat vitamin A och de ger växter gul, orange och röd färg.

En gen som är aktiv i pistillens märke under samma period som saffranet bildas har identifierats. Forskarna kunde koppla genen till en ökad proteinproduktion från andra gener som är viktiga för karotenoidtillverkning i växter och en ökad halt av saffrans-specifika ämnen. Ett antal växthormoner som auxin, metyljasmonat och salicylsyra aktiverar genen.[153]

Kunskapen om vilka gener som är kopplade till saffransproduktion kan användas vid växtförädling. Växtförädlaren kan ta prover från unga plantor och med hjälp av sekvensbestämning ta reda på vilka gener kopplade till saffransproduktion som finns i just dessa plantor. Detta gör förädlingsarbetet mer effektivt.

6.12 Blomutvecklingen regleras bland annat av metylomet

Växter bär på tiotusentals gener. I varje cell finns en fullständig uppsättning av alla gener. Eftersom olika celler har olika funktioner så regleras generna så att rätt gen är påslagen i rätt cell. Gener regleras på många olika sätt. Ett sätt är metylering av DNA. Vid metylering så fästs ett kolväte (en så kallad metylgrupp) på DNA-kedjan vilket kan göra att en gen stängs av. Med hjälp av sekvensbestämningsmetoder kan forskarna avgöra vilka delar av DNA som är metylerat eller inte vid en viss tidpunkt. Allt DNA som är metylerat vid just den tidpunkten i just den vävnaden kallas metylom.

Blomutvecklingen i backtrav påverkas av hur DNA är metylerat. En blomma utvecklas från ett så kallat meristem via knoppar till den fullt utslagna blomman vidare till frukter med frön. I en studie tittade forskarna på hur metyleringen av DNA förändrades i takt med blomutvecklingen. De kunde se att metyleringen av DNA hos vissa gener, som sedan tidigare är kända för att vara av betydelse i blomutvecklingen, förändrades.[154]

6.13 Orkidéers arvsmassa

Brudorkidéns arvsmassa i cellkärnan har sekvensbestämts och uppskattas innehålla drygt 29 000 så kallade proteinkodande gener. Det är i samma storleksordning som hos många andra växter vars arvsmassa har sekvensbestämts.[155,156]

6.13.1 MADS-boxgener kopplade till blomutveckling

MADS-boxgener tillhör en grupp av gener som kallas transkriptionsfaktorer. Deras proteiner kan reglera aktiviteten hos andra gener. MADS-boxproteinerna reglerar utvecklingen i växter, till exempel regleringen av blomningen.[157,158] Både brudorkidén och orkidén *Erycina pusilla* har färre MADS-boxgener än vad man har hittat i många andra växter. De ligger i den lägre änden vad det gäller antal MADS-boxgener tillsammans med till exempel tomat och gurka. Till exempel så saknar båda arterna *FLC*-genen. Det är en gen som efter en köldknäpp (vernalisering) slår på programmet för blomning. Denna funktion är viktig för växter i vår del av världen så att blomningen kan ske vid rätt tid av året. Forskarna spekulerar i att vernalisering inte är av betydelse för växter som lever i tropiska områden, vilket både brudorkidén och *E. pusilla* gör. Inte bara *FLC*-genen är viktig för blomning, flera andra MADS-boxgener är också viktiga för hur en blomma blir till.[155,159]

Forskarna hoppas att informationen om orkidéers arvsmassa bland annat ska kunna användas för att utforska artrikedomen och bättre förstå evolutionen inom familjen orkidéer samt bidra till en effektivare förädling. Orkidéer är ekonomiskt viktiga prydnadsväxter med sina vackra blommor och långa hållbarhet.[155,159]

6.13.2 Brudorkidén har CAM-fotosyntes

Det är inte bara själva blommorna som är fascinerade hos orkidéerna utan också deras fotosyntes. Det finns tre typer av fotosyntes: C_3, C_4 och CAM. De tre typerna av fotosyntes är exempel på olika evolutionära anpassningar till den miljö växten har utvecklats i. C_3-fotosyntesen är vanligast och beräknas finnas hos 85 procent av alla växter över hela jordklotet. Växter med C_4- och CAM-fotosyntes är bland annat anpassade till miljöer med sämre tillgång på vatten. Vid C_3- respektive C_4-fotosyntes omvandlas koldioxid till kolhydrater på olika sätt. C_4-fotosyntesen är mer effektiv när det gäller att omvandla koldioxid än C_3-fotosyntesen, men till en högre energikostnad. Detta är en av flera anpassningar till varma och torra miljöer hos C_4-växter. Majs och sockerrör är exempel på C_4-växter. I både C_3- och C_4-växter sker hela fotosyntesen under dagen, men i CAM-växter sker en del av fotosyntesen under natten. Det här är ett sätt för växten att inte slösa bort dyrbart vatten. Till exempel kaktusar är CAM-växter. Då de växer i torra miljöer med lite vatten gäller det att kunna spara på vattnet.[160–162]

Som många andra orkidéer har brudorkidén CAM-fotosyntes. Alla orkidéer har inte CAM-fotosyntes, utan CAM-fotosyntesen har uppstått flera gånger under evolutionen inom familjen orkidéer. Forskarna kunde hitta sex grupper av gener som är kopplade till CAM-fotosyntesen.[155] Fotosyntesen gör att växter kan omvandla koldioxid till syre, vilket är en förutsättning för liv på jorden så som vi känner till det. Via fotosyntesen fångar växterna in solenergi och omvandlar den till kolhydrater, det vill säga energi som är tillgänglig för människor och djur.[162] Genom att förstå fotosyntesen så hoppas forskare att man till exempel kan förädla fram grödor med en effektivare energianvändning som i sin tur ger större skördar eller mer biomassa som kan användas som bioenergi.

6.14 Ananas blev den andra CAM-växten vars arvsmassa sekvensbestämdes

Ananas är en ekonomiskt viktig gröda som odlas i tropiska områden. Christopher Columbus upptäckte ananasen i Karibien i slutet av 1400-talet, och den spreds sedan för att redan 100 år senare odlas i tropiska områden världen över. Ananasen domesticerades för mer än 6 000 år sedan i Sydamerika.

Arvsmassan i cellkärnan och kloroplasterna (för definition av kloroplast se figur 4) hos ananas har sekvensbestämts under året. Förutom att sekvensbestämma arvsmassan så analyserades transkriptomen (för definition av transkriptom se figur 11) i olika vävnader vid olika tidpunkter. För att få en så bra beskrivning som möjligt av arvsmassan i cellkärnan sekvensbestämdes arvsmassan i två sorter av ananas, i skärmananas och i 93 avkommor från en korsning mellan ananas och skärmananas. Dessutom gjordes sekvensbestämningen med hjälp av flera olika metoder.[163–165]

Precis som liljeväxter, orkidéer och gräs är ananas en enhjärtbladig växt (monokotyledon).[163] De flesta växter vars arvsmassor sekvensbestämts är tvåhjärtbladiga (dikotyledoner) och av de enhjärtbladiga växterna är nästan alla gräs (till exempel majs och ris). [166] Forskarna anser därför att det är extra intressant att ha tillgång till ananasens arvsmassa, då denna information kan öka förståelsen kring hur evolutionen ledde fram till gräs, ananas och andra enhjärtbladiga växter.[163,164]

Som för brudorkidén[155,156] så tyder information i arvsmassan på att CAM-fotosyntesen uppstod i ananas oberoende av närvaron av CAM-fotosyntes i andra arter. Befintliga fotosyntesgener utvecklade helt enkelt en ny funktion, en CAM-funktion, över tid.[163,164]

6.15 Att använda sekvensinformation för att förädla rödklöver

I Sverige odlas omkring en miljon hektar vall. Det är nästan hälften av den totala arealen åkermark.[167] Vall är det gräs som betas av eller skördas som hö eller ensilage till kor, hästar och får. Vallar består av en blandning av olika gräsarter och ofta ingår även olika arter av klöver.

Rödklöver är en kvävefixerare och har flera fördelar i jordbruket. Kvävefixerande växter kan med hjälp av bakterier fånga in kvävet i luften, vilket innebär att de inte behöver kvävegödslas i samma utsträckning som andra växter. Det minskar risken för kväveläckage till vattendrag. Rödklöver är också en viktig proteinkälla för bland annat kor. Under året har ett antal forskargrupper samarbetat för att sekvensbestämma rödklöverns arvsmassa.

Djur som äter rödklöver producerar mer omega-3-fettsyror i sin mjölk. Forskarna undersökte särskilt gener som skulle kunna vara kopplade till egenskapen att omvandla rödklöver till omega-3-fettsyror. Rödklöver innehåller bland annat höga koncentrationer av så kallade fytoöstrogener, ämnen i växter som liknar östrogen (ett hormon). Dessa fytoöstrogener har en negativ effekt på reproduktionen hos idisslare, i synnerhet får. Forskarna undersökte därför gener i rödklövern som kan vara kopplade till produktionen av fytoöstrogener. Förhoppningen är att informationen om rödklöverns arvsmassa ska kunna användas i växtförädlingen.[168,169]

6.16 Klumprotsparasitens arvsmassa

Klumprotsparasiten lever i marken och inuti rötterna hos till exempel kinakål och raps. Den orsakar en sjukdom i kålväxter som leder till skördebortfall. Nu har forskare från Tyskland, Sydkorea och Sverige sekvensbestämt arvsmassan hos parasiten och funnit att arvsmassan är liten och innehåller ungefär 9 700 gener. En del viktiga gener saknas, vilket tyder på att klumprotsparasiten utnyttjar värdväxten för att ersätta funktionerna hos dessa gener.

Forskarna kunde också visa att parasiten påverkar hormonbalansen i växten. När hormonbalansen störs bildas så kallade galler på rötterna, det vill säga plantan får klumprötter. Gallerna i sin tur stör näringsupptaget i växten, vilket gör att de växer sämre. Forskarnas förhoppning är att med hjälp av denna kunskap kunna utveckla redskap för att diagnostisera växter i fält, öka kunskapen kring klumprotsparasitens biologi och underlätta växtförädlingen.[170,171]

6.17 Vete fanns tillgängligt i Storbritannien 2 000 år tidigare än vad man känt till

Bouldnor Cliff, vid *Isle of Wight* i Engelska kanalen, ligger idag under vatten men på stenåldern fanns det boplatser där. Boplatserna uppskattas vara cirka 8 000 år gamla. Vid *Bouldnor Cliff* har man gjort flera arkeologiska utgrävningar. Bland annat har man renat fram och sekvensbestämt DNA från sedimentprover.

När forskarna jämförde DNA i sedimentproverna med DNA i olika databaser hittade man sekvenslikheter med till exempel ek, poppel, äpple och björk. Sedan tidigare har arkeologerna hittat ek- och poppelpollen och de har gjort arkeologiska fynd av trä från ek, äpple och al. Det här tillsammans med att sedimentproverna togs från bottnen av Engelska kanalen gör att man enligt forskarna kan lita på DNA-proverna.

En del DNA-sekvenser visade likhet med olika arter inom släktet vete, i synnerhet med arten enkornsvete. Eftersom man inte har hittat pollen från vete så antar forskarna att vetet har odlats någon annanstans och transporterats till *Bouldnor Cliff*.

Detta innebär att man har hittat spår av vete på de Brittiska öarna som är 2 000 år äldre än spåren av odling. Det kan tyda på någon form av handel med de områden i sydöstra Europa som odlade vete redan för 8 000 år sedan. Indirekt lär oss DNA-sekvenserna, tillsammans med övriga arkeologiska fynd, något om när och hur vi människor övergick från att vara jägare-samlare till att bli bofasta bönder.[172–175]

Efter publikationen om det gamla vetet uppstod en diskussion där andra forskare, bland annat utifrån en ny beräkningsmodell, ifrågasatte att vete-DNA:t var 8 000 år gammalt. Artikelförfattarna står fast vid att deras resultat stämmer.[174,176,177]

6.18 Klockliljors stora arvsmassor beror på ansamlingar av repetitivt DNA

Till skillnad från många andra organismgrupper varierar storleken på arvsmassan väldigt mycket mellan olika växtarter. Storleken varierar med mer än 2 000 gånger mellan den minsta och största kända arvsmassan hos växter. Klockliljor som till exempel kejsarkrona har mycket stor arvsmassa. Vissa arter har en arvsmassa som är mer än 350 gånger så stor som arvsmassan hos backtrav.

Två arter av klockliljor, kejsarkrona och *Fritillaria affinis* har sekvensbestämdes. Med hjälp av dessa sekvenser kunde forskarna se att dessa arter samlat på sig mängder av så kallat repetitivt DNA. Det är en typ av DNA som inte ger upphov till något protein och som förut brukade beskrivas som skräp-DNA. Repetitivt DNA kan delas in i så kallade familjer. I just de här två arterna upptäckte man att repetitivt DNA kunde delas in i många små familjer snarare än få stora familjer. Resultaten tyder också på att den stora arvsmassan hos klockliljor utvecklats oberoende inom varje art. Genom denna och liknande forskning kan vi lära oss mer om hur repetitiva DNA-sekvenser uppstår, hur de försvinner och hur de stannar kvar i arvsmassan hos växter, men också andra organismer. Vi kan också lära oss vilken funktion det som tidigare beskrivits som skräp-DNA faktiskt har.

En annan forskargrupp jämförde arvsmassans storlek hos 387 arter inom familjen liljeväxter med olika morfologiska och ekologiska data för dessa arter, till exempel växtens storlek samt temperatur och luftfuktighet vid växtplatsen. De kunde bland annat observera att liljeväxter med stor arvsmassa tenderar att bli större än de med liten arvsmassa och att de är vanligare där temperaturen och luftfuktigheten är högre. Forskarna förklarade det med att en organism som behöver kopiera och få plats med en stor arvsmassa vid celldelningen, behöver större celler och mer tid än organismer med liten arvsmassa. Om cellerna är stora blir organismen större än en organism med lika många men mindre celler. Vid en relativt högre luftfuktighet och högre temperatur har liljeväxterna mer tid på sig att kopiera sin arvsmassa.[178,179]

7 Lagstiftningsfrågor

7.1 Ny lagstiftning och lagstiftningsförslag

7.1.1 Ny lagstiftning om odlingsförbud

Den 2 april 2015 trädde ett nytt EU-direktiv (2015/412) i kraft. Direktivet innebär en ändring av direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och ger en medlemsstat möjlighet att under vissa förutsättningar begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade växter inom sitt lands gränser. Det kan ske på två sätt. Under själva godkännandeförfarandet av en viss gröda kan en medlemsstat kräva att hela eller delar av landet undantas ansökan. Om en medlemsstat inte ställt något sådant krav eller den som ansöker om marknadsgodkännande av en gröda står fast vid innehållet i sin ursprungliga ansökan, kan medlemsstaten anta bestämmelser som förbjuder eller begränsar odling.

De nationella bestämmelserna ska vara i överensstämmelse med unionsrätten, motiverade, proportionella, icke-diskriminerande och grundas på tvingande skäl. De tvingande skälen kan vara relaterade till miljöpolitiska mål, fysisk planering, markanvändning, socio-ekonomiska effekter, undvikande av förekomst av genetiskt modifierade organismer i andra produkter, jordbrukspolitiska mål eller allmän ordning. Dessa skäl får åberopas enskilt eller i kombination, med undantag för allmän ordning som inte kan åberopas enskilt. Bestämmelserna får inte stå i strid med den miljöriskbedömning som gjorts i enlighet med direktiv 2001/18/EG eller förordning (EG) nr 1829/2003. Direktivet innehåller också en bestämmelse som innebär att en medlemsstat där genetiskt modifierade grödor odlas ska vidta lämpliga åtgärder i gränsområdena. Detta för att undvika att växtmaterial, som pollen, hamnar i en angränsande stat där odling är förbjuden.

Det är frivilligt för medlemsstaterna att genomföra direktivet i den nationella lagstiftningen. Den svenska regeringen har tillsatt en särskild utredare som ska analysera och föreslå hur direktivet kan genomföras. Utredningen ska vara klar den 1 mars 2016.

Som nämnts ovan kan en medlemsstat under godkännandeprocessen kräva att det geografiska tillämpningsområdet för en ansökan anpassas så att den inte omfattar en viss medlemsstat eller en viss region i landet. Kravet måste ställas senast 45 dagar efter det att den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) lämnat sitt yttrande eller en medlemsstat lämnat sin bedömningsrapport. Det förstnämnda gäller om ansökan om odling lämnats in under förordning 1829/2003 om genetiskt modifierade livsmedel och foder och det sistnämnda om ansökan lämnats in under direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning i miljön.

För den insektsresistenta majsen MON810 som redan är godkänd för odling inom EU och i de fall tidsfristen på 45 dagar gått ut gäller övergångsbestämmelser. De innebär att en medlemsstat hade möjlighet att fram till den 3 oktober 2015 kräva att det geografiska tillämpningsområdet för dessa grödor anpassas så att det inte omfattar den medlemsstaten eller en region i landet. Av EU:s 28 medlemsstaterna använde sig 19 länder av denna möjlighet.[180–182]

7.1.2 Förslag till lagstiftning om förbud mot användning av GMO

Inom EU finns förordning EG) nr 1829/2003 om genetiskt modifierade livsmedel och foder. När den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) lämnat ett positivt yttrande om en ansökan om marknadsgodkännande av en viss genmodifierad gröda skriver kommissionen ett förslag till beslut. Därefter sker en omröstning bland medlemsstaterna i ständiga kommittén för växter, djur, livsmedel och foder. Om omröstningen inte leder till någon kvalificerad majoritet för vare sig ja eller nej sker en ny omröstning bland medlemsstaterna i omprövningskommittén. Lyckas man inte heller där nå kvalificerad majoritet kan kommissionen ta beslut. Sedan förordningen trädde i kraft 2003 har en kvalificerad majoritet av medlemsstaterna aldrig varit varken för eller emot ett utkast till kommissionens beslut om godkännande. Det har blivit en norm att åter hänvisa ärendet till kommissionen för beslut.

Den 22 april presenterade kommissionen ett förslag om ändring av livsmedel- och foderförordningen. Enligt förslaget ska medlemsstaterna få anta bestämmelser som begränsar eller förbjuder användningen av livsmedel och foder som består av, innehåller eller framställts från genetiskt modifierade organismer och som godkänts enligt förordningen. Den 28 oktober förkastade Europaparlamentet kommissionens förslag med 577 röster mot 75 och 28 nedlagda röster.[183]

Två dagar efter det att kommissionen presenterat sitt förslag godkände de 10 nya genmodifierade grödor och två färgförändrade nejlikor. Dessutom omgodkändes sju grödor. Ett marknadsgodkännande gäller i 10 år. Ingen av ansökningarna gällde odling.[184]

7.2 Rutinmässiga utfodringsförsök på råttor onödiga

Den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten (EFSA) tar fram vägledande dokument för riskbedömning inom olika områden, bland annat genetiskt modifierade organismer. I december 2013 trädde en ny genomförandeförordning i kraft. Den beskriver i detalj vad som krävs vid en riskbedömning av livsmedel och foder som består av, innehåller eller framställts från genetiskt modifierade organismer. EFSA:s vägledande dokument ersattes alltså av lagstiftning. Genomförandeförordningen bygger i stora drag på EFSA:s vägledande dokument från 2011, men ställer ytterligare krav på den som ansöker om ett marknadsgodkännande. Det finns bland annat krav på en rutinmässig 90-dagarssstudie där gnagare utfodras med genmodifierat växtmaterial.

Ett EU-finansierat forskningsprojekt, GRACE (*GMO Risk Assessment and Communication of Evidence*) avslutades i november 2015. I genomförandeförordningen står att kravet på en rutinmässig 90-dagars utfodringsstudie i samband med riskbedömning av GMO kommer att ses över mot bakgrund av resultaten från GRACE-projektet. Inom projektet har forskarna bland annat under 90 dagar respektive ett år utfodrat råttor med foder som innehåller genmodifierat växtmaterial från majsen MON810. MON810 har varit godkänd för odling och användning som livsmedel och foder inom EU sedan 1998.

GRACE-projektets slutsats är att rutinmässiga utfodringsförsök på råttor inte tillför något av värde för riskbedömningen och att de inte kan motiveras med hänsyn till det europeiska målet att ersätta och minska djurförsöken. Kostnaden för projektet blev cirka 7 miljoner euro.

År 2012 publicerades en artikel där författarna menade att majsen NK603 och ogräsbekämpningsmedlet glyfosat, som NK603 är tolerant mot, leder till för tidig död och cancer hos försöksdjur. När artikeln publicerades höll den franske huvudförfattaren Gilles-Eric Séralini en presskonferens i London och lanserade i samma veva en bok och en film med titel *Tous cobayes* (Vi är alla marsvin = försöksdjur). Några timmar efter det att presskonferensen startade hade EFSA bildat en *Emergency Task Force*, skickat ut ett pressmeddelande att de skulle analysera studien och informerat GMO-panelen, pesticid-panelen och kommissionen. EFSA bad Séralini om de rådata som låg till grund för artikeln, vilket han vägrade lämna ut. Efter utvärdering av EFSA, sex medlemsstater och en rad andra länder utanför EU visade det sig att slutsatserna i artikeln inte hängde ihop med resultaten och att man inte följt internationellt vedertagna riktlinjer för djurförsök. Tidskriften som artikeln publicerats i drog slutligen tillbaka den.

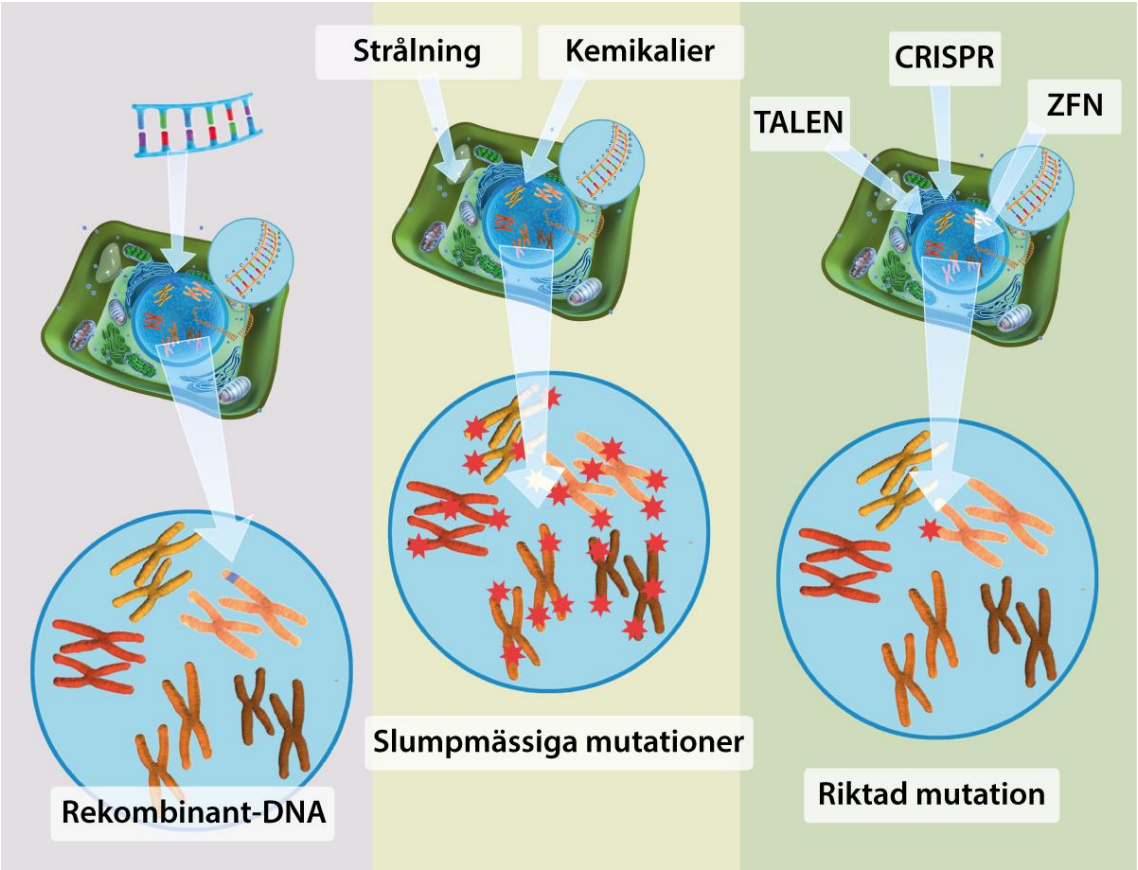
På grund av denna artikel ville kommissionen även att det skulle göras en tvåårig cancer-studie med majsen NK603. GRACE-konsortiet fick frågan, men tog inte på sig den uppgiften. Kommissionen lanserade då ett nytt EU-projekt *G-TwYST* (*GM plants Two Year Safety Testing*) som finansierades med 3 miljoner euro. Projektet skall vara rapporterat i april 2018. Dessutom har den franska staten finansierat ytterligare en utfodringsstudie, *GMO90Plus*, där både MON810 och NK603 används. Den totala budgeten för det projektet är 2.5 miljoner euro.[185–187]

7.3 Nya tekniker och GMO-lagstiftningen

Den lagstiftning som reglerar genetiskt modifierade organismer är teknikbaserad och definitionerna i direktiven är över 25 år gamla. Under de senaste 25 åren har utvecklingen inom det gentekniska området gått mycket snabbt. Det har lett till att det i nuläget är oklart om vissa tekniker leder till en genetiskt modifierad organism som ska regleras eller inte.

En anledning till att det är oklart om vissa tekniker leder till en genetiskt modifierad organism som ska regleras eller inte är att slutprodukten, till exempel en växt med en ny egenskap, i vissa fall inte innehåller något främmande DNA. En annan anledning till osäkerheten är att man vid vissa tekniker använder hybridnukleinsyra (rekombinant DNA) i något steg i förädlingsarbetet. Med hybridnukleinsyra menas att DNA från olika källor länkas samman.

Enligt den EU-gemensamma lagstiftning som reglerar genetiskt modifierade organismer räknas växter som utvecklats med mutagenes som en genetiskt modifierad organism men undantas reglering. Detta under förutsättning att metoden inte inbegriper användning av hybridnukleinsyramolekyler. Det traditionella sättet att förädla växter med hjälp av mutagenes inbegriper behandling med strålning eller mutationsframkallade ämnen. Det ger många och slumpmässiga mutationer över hela arvsmassan (se figur 9).



Figur 9. För att ge en gröda en ny egenskap kan en förädlare till exempel isolera och föra in en känd gen i växtens arvsmassa. Resultatet blir en hybridnukleinsyra eller rekombinant DNA. Detta leder till en GMO som regleras. Man kan också använda mutagena ämnen eller strålning för att skapa slumpmässiga mutationer över hela växtens arvsmassa. Detta leder enligt lagstiftningen till en GMO, men undantas reglering. En tredje variant är att med hjälp av någon av de så kallade genredigeringsteknikerna skapa en mutation på en förutbestämd plats i arvsmassan. Det är oklart om genredigering leder till en GMO som ska regleras. Copyright: Gunilla Elam.

På senare år har tekniker som kan användas för att skapa en mutation på en förutbestämd plats i arvsmassan utvecklats (se figur 9). Exempel på sådana tekniker är tekniker som förkortas TALEN, CRISPR/Cas9, ZFN och ODM. De tre förstnämnda kallas genredigeringstekniker. Ofta används någon form av nukleinsyra i ett tidigt steg i processen från redigering till ett färdigt djur eller en färdig planta och i många fall kan dessa nukleinsyror definieras som en hybridnukleinsyra. Det gäller bland annat CRISPR/Cas9-tekniken.

Nu har forskare hoppat över steget där hybridnukleinsyra används och med hjälp av CRISPR/Cas9 redigerat arvsmassan hos backtrav, tobak, sallad och ris. Forskarna skriver i sin artikel att eftersom ingen hybridnukleinsyra använts i något steg så skulle de genredigerade plantorna de utvecklat kunna undantas reglering. Detta, menar de, skulle öppna upp för en storskalig användning av CRISPR/Cas9 inom växtbiologin.[188]

I en artikel publicerad i tidskriften *Nature Plants* skriver en forskare vid *Rothamsted Research* i Storbritannien om problemen med genredigeringsteknikerna i förhållande till GMO-lagstiftningen. Han menar att redigering av växters arvsmassa med hjälp av till exempel CRISPR/Cas9 öppnar upp för möjligheten att snabbt och med stor precision öka skördarna, skydda grödor mot skadegörare och öka näringsinnehållet. I vilken utsträckning tillämpad växt-

forskning och förädling kommer att kunna dra nytta av teknikutvecklingen är beroende av om EU beslutar att denna typ av förädling omfattas av GMO-lagstiftningen eller inte.

Myndigheterna i USA har indikerat att genredigeringstekniker inte omfattas av lagstiftningen, medan man inom EU ännu inte tagit något beslut. Om det inte finns några logiska och gemensamma regler på området kan, enligt artikelförfattaren, den globala handeln störas och innovationer kvävas. Han menar vidare att när den genredigerade växten inte innehåller något främmande DNA och det inte går att skilja den mutation som genredigeringsverktyget skapat från en naturlig mutation så är det logiskt att växten inte regleras.[189]

EU-kommissionen har vid flera tillfällen under de senaste åren meddelat de behöriga myndigheterna att de kommer att presentera förslag till riktlinjer när det gäller bedömningen av nya tekniker. Något sådant har ännu inte presenterats. Det har gjort att flera medlemsstater gjort sina egna bedömningar. Exempelvis har företaget *Cibus* frågat behöriga myndigheter i flera medlemsstater om de behöver tillstånd enligt GMO-lagstiftningen för att bedriva fältförsök med en raps som utvecklats med hjälp av en ny teknik. Rapsen utvecklats med hjälp av en teknik som förkortas ODM och som företaget kallar *Rapid Trait Development System* (RTDS). Minst fem medlemsstater, inklusive Sverige har meddelat företaget att de inte behöver något tillstånd eftersom de bedömde att rapsen inte omfattas av GMO-lagstiftningen. Den behöriga myndigheten i Sverige, Jordbruksverket, har fått samma fråga från två universitet. Frågan gällde backtrav som tagits fram med hjälp av CRISPR/Cas9. Jordbruksverkets bedömning var att de plantor som inte bär på något främmande DNA inte omfattas av lagstiftningen.[190]

7.4 Jordbruksverket granskar miljöriskbedömning av GMO

I december 2015 fick Jordbruksverket ett uppdrag av regeringen. I uppdraget ingår 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 och svenska myndigheter de senaste fem åren. Jordbruksverket ska också beskriva hur de svenska myndigheterna arbetar med ansökningar om godkännande av genetiskt modifierade organismer. Vidare ska myndigheten granska hur Europaparlamentets kritik mot EFSA:s miljöriskbedömning av majsen 1507 har tagits om hand av EFSA och kommissionen. Jordbruksverket ska dessutom göra en bedömning av om Europaparlamentets kritik är förenlig med direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning i miljön.[191]

7.5 Utredning om märkning av kött från djur som utfodrats med GMO

Livsmedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att utreda och analysera möjligheterna att märka animaliska produkter från djur som ätit foder fritt från genetiskt modifierade organismer (GMO), alternativt märkning av produkter från djur som ätit GMO-foder. Det ska ske i samråd med Konsumentverket. I det sammanhanget ska myndigheten också analysera hur man kan underlätta för aktörerna vid offentlig upphandling. Då ska de samråda med Upphandlingsmyndigheten. Synpunkter från berörda aktörer, folkrörelser och branschorganisationer ska inhämtas. Uppdraget ska redovisas till Näringsdepartementet senast den 30 november 2017.[192]

7.6 Brittisk rapport om genmodifierade insekter

Det brittiska överhusets kommitté för vetenskap och teknologi publicerade i december 2015 en rapport som handlade om genetiskt modifierade insekter. De skriver bland annat att genmodifierade insekter har potential att bidra till att kontrollera insektsburna sjukdomar och växtskadegörare i jordbruket och att Storbritannien är världsledande inom området. Allmännyttan och de kommersiella möjligheterna är enligt kommittén påtagliga, men att den EU-gemensamma GMO-lagstiftningen gör att dessa möjligheter riskerar att slösas bort.

Till den brittiska regeringen rekommenderar de bland annat att den ska agera för att säkerställa att det nuvarande systemet fungerar tillfredsställande och att regeringen måste engagera sig i arbetet inom EU för att förbättra lagstiftningen. De rekommenderar också att regeringen startar ett program för att engagera allmänheten. Vidare skriver de att EU behöver arbeta om lagstiftningen så att den även tar hänsyn till fördelarna och inte bara riskerna. Med tanke på de nya genredigeringsteknikerna bör en produktbaserad lagstiftning på längre sikt utforskas.[193,194]

7.7 USA reviderar sin bioteknologilagstiftning

I juli 2015 meddelade Obama-administrationen att de kommer att uppdatera regleringen av genetiskt modifierade grödor. De menar att det nästan 30 år gamla systemet är föråldrat och att det inte främjar allmänhetens förtroende. Revisionen är bland annat tänkt att förhindra onödiga barriärer för framtida innovationer och konkurrenskraft.

I en blog-post på Vita husets webbplats skriver chefen för *White House Office of Science and Technology Policy* John P. Holdren och tre andra Vita huset-medarbetare att det nuvarande systemets komplexitet kan göra det svårt för allmänheten att förstå hur en riskvärdering går till. De skriver också att det kan vara en överdrivet stor utmaning att navigera sig igenom godkännande processen, särskilt för små företag.[195,196]

7.8 Australiensisk domstol ogiltigförklarar patent på gen

BRCA1 är en gen vars protein hjälper till att reparera skadat DNA. Vissa mutationer i genen leder till att det inte produceras något funktionsdugligt protein. Dessa mutationer är förenade med en mycket hög risk att utveckla bröstcancer.

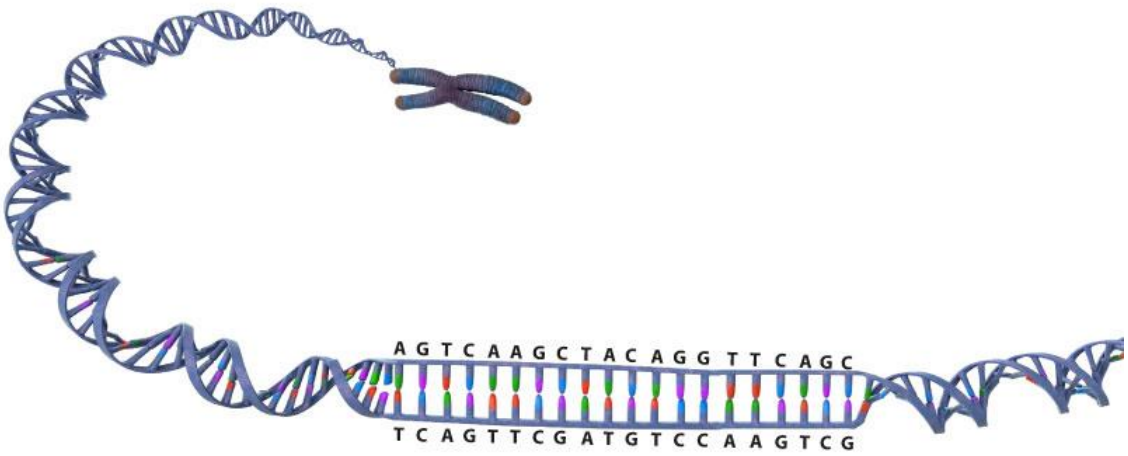
Myriad Genetics är ett USA-baserat företag som utvecklat ett gentest för analys av mutationer i *BRCA1*-genen. De har haft patenträttigheterna i Australien och testerna har, via licens, marknadsförts av det australiensiska företaget *Genetic Technologies*. Den 7 oktober 2015 ogiltigförklarade högsta domstolen i Australien patentet. Domstolen menade att isolerat DNA som kodar för ett BRCA1-protein med specifika genetiska förändringar inte är en patenterbar uppfinning.[197]

8 Lagra gamla dokument i form av DNA

Idag sparas information huvudsakligen på servrar och hårddiskar. Det anses vara en utmaning att lagra denna information under en längre tid. Forskare letar därför efter nya sätt att lagra stora volymer av data under lång tid och särskilt intresse har riktats mot det genetiska materialet, DNA (se figur 10). DNA kan nämligen lagra stora mängder information i kompakt form. Varje kroppscell i en människa innehåller bortåt 2 meter DNA och en cell är bara några 10-tals mikrometer i diameter.

Forskarna kapslade in informationen i form av DNA i silikatkulor med en diameter om cirka 150 nanometer. Det som fanns ”skrivet” i DNA:t som kapslades in var *Switzerland´s Federal Charter of 1291* och *The Methods of Mechanical Theorems* av Arkimedes. Mängden data var 83 kilobyte och den lagrades på 4991 DNA-sekvenser, var och en 117 nukleotider lång.

Idén kom från det faktum att det går att få fram DNA ur 100 000-tals år gamla ben. Forskarna kallas sina silikatkulor för syntetiska fossil. De menar att om DNA:t i silikatkulorna skulle förvaras vid fröbanken på Svalbard (-18 grader) skulle information troligtvis kunna bevaras i över 2 miljoner år.[198]



Figur 10. Arvsmassan består av DNA. DNA:t är bland annat uppbyggt av de fyra nukleotiderna A, T, G och C. Forskare tänker sig att man med hjälp av konstgjort DNA ska kunna lagra stora mängder data. Copyright: Gunilla Elam.

9 Sekvensbestämd arvsmassa och analyser av proteiner och metaboliter

9.1 Att ta reda på vilka nukleotider som finns i en DNA- eller RNA-molekyl

Varje år publiceras det allt fler artiklar om sekvensbestämning av olika arters arvsmassa. 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 bestämma vilka aminosyror som bygger upp ett visst protein och i vilken ordning de sitter. I årets rapport har vi valt att sammanställa ett urval av dessa arter (tabell 2).

9.2 Att sekvensbestämma en hel arvsmassa

En del av sekvenserna representerar hela arvsmassan, det vill säga allt DNA i cellkärnan, mitokondrien och när det gäller växter, kloroplasten. I vissa fall är det huvudsakligen DNA i cellkärnan (till exempel krabbmakak[199], en groddjursart[200] och tre gorillarter[201]), mitokondrien (till exempel fem arter inom ordningen hoppborstsvansar[202] och nattglim[203]) eller kloroplasten (till exempel ananas[165] och kastanj[204]) som studerats.

I vissa fall är det första gången en arts arvsmassa sekvensbestämts. Till exempel har en glasödleart[205] sekvensbestämts för första gången under 2015. I andra fall har arten sekvensbestämts helt eller delvis flera gånger tidigare (till exempel rädisa[206] och ris[207]). Skälet till att en arvsmassa sekvensbestämts för första gången är att få tillgång till denna information, som i exemplet med kloroplastarvsmassan hos en akaciasläkting.[208] När forskare sekvensbestämmer en redan analyserad arvsmassa kan det bero på flera saker, till exempel att man vill jämföra två eller flera olika raser inom en art (till exempel höns[209]).

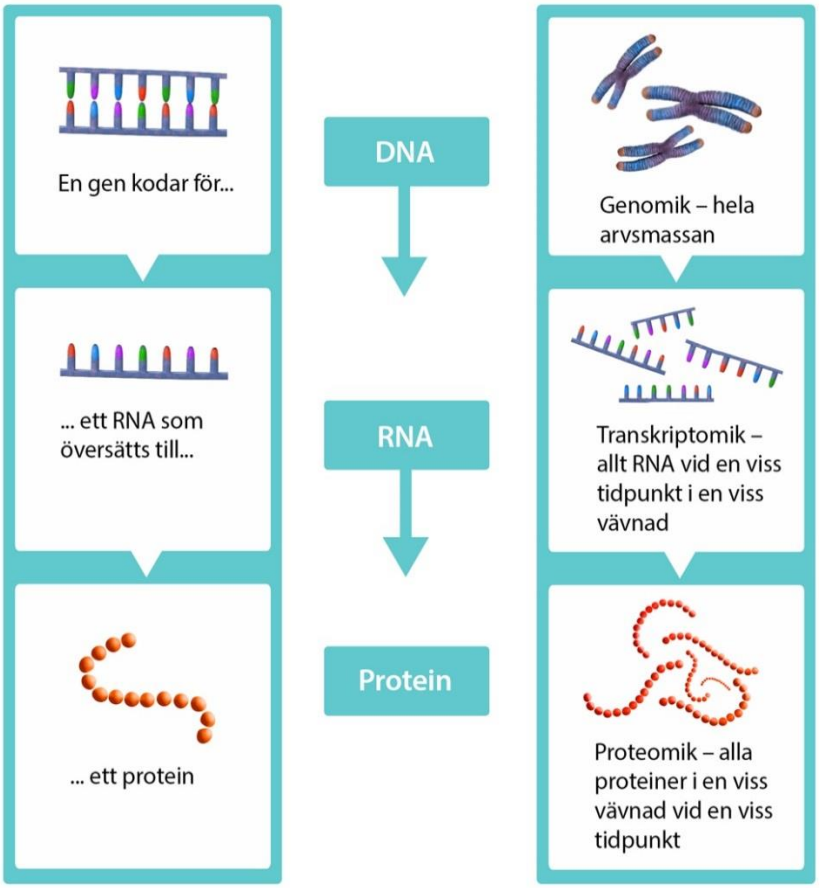
Ofta sekvensbestämmer man arvsmassan från en eller mycket få sorter eller individer (till exempel flera olika tomatsläktingar[210]). När man sekvensbestämmer en redan analyserad arvsmassa händer det att man sekvensbestämmer allt från ett tiotal sorter eller individer (till exempel pomelo[211], och rädisa[206]) upp till tusentals sorter (till exempel majs[212]). Det finns också exempel på när man sekvensbestämmer olika, men närbesläktade arter (till exempel tre gorillaarter[201]). Ett skäl till att arvsmassan hos flera individer, raser eller närbesläktade arter sekvensbestäms är att forskarna vill vet mer om hur evolutionen (till exempel 22 liljeväxter[179]) eller domesticeringen (till exempel gris[213]) har påverkat arvsmassan.

9.3 Både DNA och RNA sekvensbestäms

Det är inte bara arvsmassan, det vill säga DNA, som sekvensbestäms, utan också det så kallade transkriptomet kan sekvensbestämmas. Transkriptomet utgörs av RNA och ger en ögonblicksbild av aktiviteten hos arvsmassan (se figur 11 för definitioner). Forskare studerar transkriptomet dels för att förstå hur arvsmassan hos en viss organism reagerar vid en viss tidpunkt eller behandling (till exempel backtrav[154] och mus[214]), men också för att förstå hur själva arvsmassan är uppbyggd (till exempel mullbär[215] och kastanj[204]).

Ibland har forskare analyserat allt RNA, det vill säga hela transkriptomet i en viss vävnad vid en viss tidpunkt (till exempel mus[214]). I andra fall är forskarna intresserade av en viss typ av RNA (till exempel mikro-RNA i människa[216]).

I vissa virus består arvsmassan av RNA istället för DNA. Då sekvensbestäms RNA för att få kunskap om arvsmassan (till exempel tre RNA-virus ur Mapputta-gruppen[217]).



Figur 11. Inom genetiken kan man studera en gen i taget (den vänstra spalten) eller alla (eller många) gener samtidigt (den högra spalten). Genen eller generna kan studeras på DNA-nivån. 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. Copyright: Gunilla Elam.

9.4 Att använda sekvensbestämning för att förstå hur gener regleras

Det går också att kombinera sekvensbestämning av DNA med olika behandlingar för att till exempel få reda på vilka proteiner som binder in till DNA och var de binder in, samt hur DNA är metylerat (till exempel i mus, människa[218], och storspigg[219]). Genom att sekvensbestämma arvsmassan och transkriptomet hos flera arter inom ett släkte kan forskarna bestämma om det har skett horisontell genöverföring (till exempel i svamp-släktet *Malassezia*[220]).

9.5 Proteomik och metabolomik

Inom proteomiken studerar man alla proteiner vid en viss tidpunkt i en viss vävnad, ofta i kombination med någon form av behandling (se figur 11 för definitioner), till exempel proteiner hos porslinskrabba som levt vid olika temperaturer.[221] 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. Till exempel så har man studerat blodprover från gravida kvinnor för att bestämma metabolomet hos gravida.[222]

Tabell 2. I tabellen nedan finns ett urval av sekvensbestämda organismer. Det kan vara hela eller delar av arvsmassan och hela eller delar av transkriptomen som är sekvensbestämda (för definition av transkriptom se figur 11). Några referenser beskriver hur proteomen och metabolomen ser ut. Det vara för första gången som arten sekvensbestäms eller så har den sekvensbestämts flera gånger tidigare. I tabellen är inte bara organismer inkluderade. Det förekommer också sekvensbestämda virus och celler.

Art		
Svenska	**Engelska**	**Latin**
Bakterier, urdjur och andra enkla eukaryoter, virus		
-	-	*Bacillus pumilus* WP8[223]
-	-	*Candidatus* Nitrosopelagicus brevis[224]
-	-	*Eimeria innocua*[225]
-	-	*Vibrio parahaemolyticus*[226]
-	cowpox	-[107]
-	vaccinia-Lister	-[107]
-	vaccinia-MVA	-[107]
3 virofaggenom	3 virophage genomes	-[227]
7 grupp A rotavirus genotyper	7 Group A rotavirus strains	-[228]
arkéer	archaea	*Methanosarcina barkeri* CM1[229]
bakterie	bacteria	*Borrelia burgdorferi*[230]
bakterie	bacteria	*Endomicrobium proavitum*[231]
bakterie	bacteria	*Francisella tularensis*[232]
BUCV	BUCV (isolate DPP186)	-[217]
ciliater	ciliate protozoa	*Tetrahymena* strains[233]
E.coli	*E.coli*	*E. coli*[103,107]
flagellater	flagellated protozoa	*Giardia lamblia*[234]
MAPV	MAPV (isolate MRM186)	-[217]
MPKV	MPKV (isolate MK7532)	-[217]
mässlingsvirus	measles virus	-[235]
RB-fager	RB-phages	-[236]
rhizaria	rhizaria	*Amphilonche elongata*[237]
rhizaria	rhizaria	*Aulacantha scolymantha*[237]
rhizaria	rhizaria	*Collozoum* sp.[237]
rhizaria	rhizaria	*Spongosphaera streptacantha*[237]
RNA-virus från bland annat hund	canine kobuvirus	-[238]
stafylokocker	Staphylococcus	*Staphylococcus agnetis*[239]
vaccinia virus	vaccinia virus	-[240]
virus som orsakar cancer	cancer causing viruses	-[241]

Djur

12 arter geckoödlor	12 geckos	6 *Gekkonidae*, 1 *Diplodactylidae*, 1 *Phyllodactylidae*, 1 *Phyllodactylidae*, 3 *Sphaerodactylidae*[242]
16 myggarter	16 anophline mosquito species	*16 Anopheles*[243]
48 arter termiter	48 species termites	Isoptera[244]
bananfluga	common fruit fly	*Drosophila melanogaster*[245]
chimpans	chimpanzee	*Pan troglodytes*[246]
Cross River-gorilla	Cross River gorilla	*Gorilla gorilla diehli*[201]
geckoödlor	Schlegel's Japanese Gecko	*Gekko japonicus*[247]
glasödla	Asian glass lizard	*Ophisaurus gracilis*[205]
gris	pig	*Sus scrofa*[213]
groda	Tibetian frog	*Nanorana parkeri*[200]
gräskarp	grass carp	*Ctenopharyngodon idellus*[248]
hakmask	hookworm	*Ancylostoma ceylanicum*[249]
hoppborstsvansar	bristletails	*Allopsontus halawuensis*[202]
hoppborstsvansar	bristletails	*Allopsontus helanensis*[202]
hoppborstsvansar	bristletails	*Pedetontinus luanchuanensis*[202]
hoppborstsvansar	bristletails	*Petrobiellus bannaensis*[202]
hoppborstsvansar	bristletails	*Petrobiellus puerensis*[202]
höns	chickens	*Gallus gallus*[209,250]
kastanjemal	horse chestnut leafminer	*Cameraria ohridella*[251]
koralldjur	anemones	*Aiptasia*[252]
krabbmakak	cynomolgus macaque	*Macaca fascicularis*[199]
kvickgräsfjäril	speckled wood butterfly	*Pararge aegeria*[251]
känguru	giant short-faced kangaroo	*Simosthenurus occidentalis*[69]
mus	mous	*Mus musculus*[214,218,253]
människa	human	*Homo sapiens*[214,216,218,222,254,255]
porslinskrabbor	porcelain crab	*Petrolisthes cinctipes*[221]
rundmask	dog roundworm	*Toxocara canis*[256]
rundmask	roundworm	*Caenorhabditis elegans*[249]
silkesfjäril	domesticated silkworm	*Bombyx mori*[257]
smörbultsfiskar	longjaw mudsucker	*Gillichthys mirabilis*[258]
snäcka	sea slug	*Tritonia diomedea*[259]
storspigg	threespine stickleback	*Gasterosteus aculeatus*[219]
svalgsträngsdjur (Hemicordata)	acorn worms	*Ptychodera flava*[260,261]
svalgsträngsdjur (Hemicordata)	acorn worms	*Saccoglossus kowalevskii*[260,261]
utdött kameldjur	extinct camel	*Camelops* cf. *hesternus*[262]
vallaby	giant wallaby	*Protemnodon anak*[69]
västlig låglandsgorilla	western lowland gorilla	*Gorilla gorilla gorilla*[201]
östlig låglandsgorilla	eastern lowland gorilla	*Gorilla beringei graueri*[201]

Växter och svampar

-	-	14 Malassezia spp[220]
-	-	*Candida metapsilosis*[263]
-	-	*Paulownia australis*[264]
-	a cryophilic basidiomycetous yeast	*Mrakia blollopis* SK-4[265]
19 stycken liljeväxter	19 from the lily family	*Liliaceae*[179]
akaciasläktet	sandhill wattle	*Acacia ligulata*[208]
ananas	pineapple	*Ananas comosu*[163–165]
ananaskorsningar	pineapple crosses	*A. comosu* x *A. bracteaus* F1[163,164]
apelsin	orange	*Citus sinensis*[266]
aprikos	apricot	*Prunus armeniaca*[267]
backtrav	thale cress	*Arabidopsis thaliana*[154,268]
bomullskorsningar	cotton crosses	*G. hirsutum* x *G. barbadense* F2[269]
bomull	cotton	*Gossypium hirsutum*[269–271]
bredbladigt bocktörne eller goji	goji berry	*Lycium chinense*[272]
brudorkidé	moth Orchid	*Phalaenopsis equestris*[155]
buskpion eller trädpion	tree peony	*Paeonia delavayi*[273]
buskpion eller trädpion	tree peony	*Paeonia* Sect. *Moutan*[274]
dinoflagellater	dinoflagellates	*Symbiodinium* SSB01[275]
ett gräs	a grass	*Oropetium thomaeum*[276]
eukalyptus	flooded gum or rose gum	*Eucalyptus grandis*[277]
grön alg	green alga	*Chlamydomonas reinhardtii*[278,279]
kassava	cassava	*Manihot esculenta*[280]
kastanj	Allegheny chinkapin	*Castanea pumila*[204]
kastanj	Japanese chestnut	*Castanea creanata*[281]
kejsarkrona	crowwn imperial	*Fritillaria imperialis*[179]
klocklilja	chocolate lily	*Fritillaria affinis*[179]
korn	Tibetan hulless barley	*Hordeum vulgare*[282]
levermossa	liverwort	*Pellia endiviifolia*[283]
luktpion	peony	*Paeonia lactiflora*[284]
luserner	barrel medic	*Medicago truncatula*[285]
lök	onion	*Allium cepa*[286]
majs	maize	*Zea mays*[212,287]
mullbär	mulberry	*Morus atropurpurea*[215]
nattglim	night-flowering Catchfly	*Silene noctiflora*[203]
oliv	olive	*Olea europaea*[288]
pompelmus/pomelo	pummelo	*Citrus grandis*[211]
poppel	black cottonwood	*Populus trichocarpa*[277]
prunuskorsningar	-	*P. cerasifera* x *P. munsoniana*[289]
ris	rice	*Oryza sativa*[207,290,291]
rundbladig vårsyren	broadleaf lilac	*Syringa oblata*[292]
rädisa	radish	*Raphanus sativus*[206]
rödklöver	red clover	*Trifolium pratense*[169]
safflor eller färgtistel	safflower	*Carthamus tinctorius*[293]
skärmananas	red pineapple	*Ananas bracteaus*[163,164]

sötkörsbär	wild cherry	*Prunus avium*[289]
tomat	tomato	*Solanum lycopersicum*[210]
tomatkorsningar	tomato crosses	*S. lycopersicum x S. pimpinellifolium*[210]
tomat-släkting	tomato-relative	*Solanum pimpinellifolium*[210]
vattenmelon	watermelon	*Citrullus lanatus*[294]
äkta kastanj	sweet chestnut	*Castanea sativa*[281]

10 Ordlista

A, B, C

Aminosyror — Byggstenarna i proteiner.

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

Antikropp — Proteiner som används av kroppens immunförsvar för att upptäcka och identifiera till exempel virus och bakterier. Antikroppar spelar en viktig roll i immunförsvaret hos människor och djur.

Arvsmassa — En organisms arvsmassa är 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. Preparat av bakterien används för att bekämpa myggor och skadeinsekter i lantbruket. De så kallade Bt-grödorna har modiferats med cry-gener för att ge dem resistens mot vissa växtskadegörare.

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 bas-paret A-T. Kvävebasen guanin (G) binder till kvävebasen cytosin (C) och de bildar basparet G-C.

Bioinformatik — Ett tvärvetenskapligt ämne där datavetenskap och matematik möter biologin. Datavetenskapen och matematiken har gjort det möjligt att genomföra storskaliga analyser och modellering av biologisk data.

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 — Ett utrymme inuti i cellen som omges av ett membran. I cellkärnan finns det mesta av arvsmassan i cellen. Celler med cellkärna kallas eukaryota celler och celler utan cellkärna 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 — Översätts till cry-proteiner som är giftiga för vissa insektsarter. Olika cry-gener har använts för att, med hjälp av genmodifiering, ta fram insektsresistenta grödor. Generna är isolerade från jordbakterien *Bacillus thuringiensis* och grödorna kallas Bt-grödor.

D, E, F

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

Domesticering — De 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.

Endogena retrovirus — Retrovirus är en typ av virus vars arvsmassa består av RNA. Virus-RNA:t omvandlas till DNA och blir en del av den infekterade organismens arvsmassa. Endogena retrovirus är mycket gamla retrovirus som blivit kvar i värdorganismens arvsmassa, men som inte orsakar någon infektion.

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

E. coli — En vanligt förekommande bakterie som bland annat finns i människors och djurs tarmflora. Speciella varianter av bakterien kan orsaka magsjuka respektive urinvägsinfektion. Används flitigt inom molekylärbiologin.

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

Embryonal stamcell — Stamceller som isoleras från tidiga, outvecklade humana embryon.

Enzymer — Proteiner som utför (katalyserar) kemiska reaktion.

Epigenom — Genom är detsamma som arvsmassa, det vill säga allt DNA i en cell. Epigenomet består av olika molekyler som kan binda till DNA och de proteiner som DNA är packat kring och därmed påverka aktiviteten hos en viss gen.

Fytoöstrogen — Fytoöstrogener är molekyler som liknar östrogen och kan binda in till östrogen-receptorer hos människor och djur. Fytoöstrogen tillverkas av växter. Fyto betyder växt på grekiska.

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

G, H, I

Gen — En bit av arvsmassan. Ofta beskriver en gen ett protein, men det finns också gener som ger upphov till RNA som inte översätts till proteiner.

Generationstid — Tiden från en generations början till påföljande generations början.

Genetik — Ärftlighetslära.

Genetiskt modifierad — Vid genmodifiering ändras arvsanlagen, till exempel kan en ny gen sättas in eller en befintlig gen kan stängs av.

Genom — En organisms genom är dess totala mängd av genetiskt material. Samma sak som arvsmassa.

Genomik — Ett forskningsområde där struktur och funktion av en organisms hela genom (arvsmassa) studeras.

Glyfosat	Den verksamma beståndsdelen i vissa ogräsbekämpnings-medel, till exempel Roundup, Envision och Rambo Bio Spray. Glyfosat stör produktionen av vissa aminosyror, vilket leder till att växten dör.
GM-gröda	Förkortning av genetiskt modifierad gröda.
GMO	Förkortning av genetiskt modifierad organism. Vanligtvis använt om en levande organism som tillförts en eller flera nya DNA-sekvenser. I GMO-lagstiftningen är även en organism som modifierats med hjälp av mutationsframkallande ämnen en GMO, men den undantas lagstiftningen.
Herbicid	Ogräsbekämpningsmedel.
Herbicidtolerant gröda	En gröda som tål ogräsbekämpningsmedel. Herbicidtoleranta grödor kan tas fram med hjälp av genmodifiering eller konventionell växtförädling.
Heterozygot	Se homozygot.
Homozygot	Vanligtvis förekommer gener i olika varianter, så kallade alleler. Många organismer har två kromosomer av varje sort. Det innebär att varje gen finns i två kopior, en kopia på varje kromosom. När en viss indvid har samma alleler på båda gen-kopiorna så är den homozygot för just den genen. Har individen istället olika alleler så är den heterozygot för den allelen.
Horisontell genöverföring	Överföring av genetiskt material mellan obesläktade arter.
Icke-målorganism	Andra organismer än dem man vill bekämpa. Icke-målorganismer kallas non-target organism på engelska.
Inducerade pluripotenta stamceller	Stamceller som framställs genom att redan specialiserade celler omprogrammeras

J, K, L

Karotenoider	Karotenoider är en grupp molekyler eller pigment som produceras av fotosyntetiserande organismer, till exempel växter. De är antioxidanter. Från karotenoider får man vitamin A. I växter skyddar karotenoiderna kloroplasterna från negativa effekter från fotosyntesen. Dessutom ger karotenoider gula, orangea och röda färger till växter.
Klinisk prövning	En undersökning på människor för att studera hur effektivt och säkert till exempel ett läkemedel är.
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	Används för att beskriva vilken produkt informationen i en gen ger upphov till. Exempel: genen kodar för proteinet insulin.
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 all organismer i en viss miljö.
Metylering	Innebär att metylgrupper fäster till DNA:t eller de proteiner DNA:t är lindat kring. Påverkar bland annat geners aktivitet. En del av epigenomet.
Metylom	Analys av metylering i en viss vävnad vid en viss tidpunkt.
Mikrobiom	Alla mikroorganismer eller den sammanlagda arvsmassan av alla mikro-organismer i en viss miljö
Mikroorganism	Små organismer som vanligen består av en enda cell. Till mikro-organismerna 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. Mikro-organismer 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 arvs-massa som finns i mitokondrierna.
Molekyl	En molekyl består av minst två atomer eller joner. Vattenmolekyler består av en syreatom och två väteatomer.
mRNA	Står för messenger-RNA. En kopia av en gen som används av cell-maskineriet när ett protein ska bildas. Kallas också budbärar-RNA.
Mutation	Genetisk förändring.
Myostatin	Ett protein som reglerar muskeltillväxt.
Märke	Den översta delen av en pistill där pollenet fastnar. Pistiller är de honliga organen i en blomma.
Neuron	Neuron är det samma som nervcell.
Nukelas	Enzymer som kan bryta ner nukleinsyror (DNA och RNA).
Nukleotid	Byggstenarna i DNA och RNA.
Organism	En organism är en levande varelse med en egen ämnesomsättning, till exempel en växt, ett djur eller en bakterie.
Organoid	Ett mini-organ som kan odlas fram från stamceller för att till exempel studera vävnadens funktion eller utvärdera läkemedel.
Organspecifika celler	Celler som bara förekommer i ett specifikt organ.

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 ett RNA. 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 arvs-massan. Proteiner har många olika funktioner i organismer, till exempel transporterar de molekyler, utför kemiska processer och bygger upp membran.

Proteinkodande Gener som kodar för proteiner.

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

Rapid Trait Development System (RTDS) En teknik som utvecklats av företaget Cibus och som används för att skapa enstaka mutationer på en på förhand bestämd plats i arvsmassan.

Repetitivt DNA Korta DNA-sekvenser som upprepas ett stort antal gånger i arvsmassan. De kan ligga på rad eller vara utspridda i arvs-massan.

Resistens Motståndskraft. När en organism sägs vara resistent mot något så 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) RNA interferens (RNAi) är 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 virus- och 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. Ibland används även ordet sekvensering.

Släkte Växter och djur delas in i arter. Närbesläktade arter bildar grupper som kallas släkte. Flera släkte bildar i sin tur en familj. Potatis och besksöta är exempel på två arter som tillhör samma släkte, nämligen släktet nattskattor (eller *Solanum*). Nattskattor tillhör familjen potatisväxter (Solanaceae). I denna familj finns släkten som till exempel tobak och belladonnor.

Somatisk genterapi Vid somatisk genterapi förs nya gener in i kroppsceller som inte kan utvecklas till könsceller. De nya generna förs därmed inte vidare till kommande generationer.

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

Symbios En form av samlevnad mellan två olika arter. Oftast menar man att det ska vara mer gynnsamt för de två arterna att leva tillsammans än att var för sig. Det finns en skala från att båda arterna gynnas i hög grad till att en eller båda arter har en liten eller ingen positiv effekt av att leva i symbios. Om den ena arten drar nytta av samlevnaden och den andra missgynnas kallas det parasitism.

TALEN Teknik för att bland annat introducera riktade förändringar i arvsmassan (från engelskans *Transcription activator-like effector nuclease*).

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

Transkriptions-faktor En typ av proteiner som reglerar geners aktivitet.

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

V, W, X, Y

Vaccin Ett ämne som liknar ett smittämne (till exempel virus) och som sprutas in i kroppen. Genom att immunförsvaret reagerar mot vaccinet kan man bli immun mot smittämnet.

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.

Xenotransplantation Transplantation över artgränser.

Z, Å, Ä, Ö

Zink-finger nukleas (ZFN) Teknik som bland annat kan användas för att skapa riktade mutationer i arvsmassan.

Zygotisk genterapi Vid zygotisk genterapi förs nya gener in på ett sådant sätt att de nya generna kan gå i arv till kommande generationer.

Överuttryck En gen som är överuttryckt producerar mer än normalt av till exempel ett protein.

11 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 universitetsbibliotek så bör de flesta referenser vara tillgängliga och gratis.

1. 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.

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

3. 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.

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

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

6. 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.

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

8. 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*. 2015;112(49):E6736-E6743. doi:10.1073/pnas.1521077112.

9. 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.

10. WHO. *World Malaria Report 2015*.; 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1.

11. Webber BL, Raghu S, Edwards OR. Opinion: Is CRISPR-based gene drive a biocontrol silver bullet or global conservation threat? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(34):10565-10567. doi:10.1073/pnas.1514258112.

12. Gene drive research in non-human organisms: recommendations for responsible conduct - A study of the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. http://nas-sites.org/gene-drives/. Accessed December 23, 2015.

13. Moran NA, Jarvik T. Lateral transfer of genes from fungi underlies carotenoid production in aphids. *Science (80-)*. 2010;328(5978):624-627. doi:10.1126/science.1187113.

14. Wybouw N, Dermauw W, Tirry L, et al. A gene horizontally transferred from bacteria protects arthropods from host plant cyanide poisoning. *Elife*. 2014;3:e02365. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4011162&tool=pmcentrez&rendertype=abstract. Accessed November 19, 2015.

15. Crisp A, Boschetti C, Perry M, Tunnacliffe A, Micklem G. Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes. *Genome Biol*. 2015;16(1):50. doi:10.1186/s13059-015-0607-3.

16. Kyndt T, Quispe D, Zhai H, et al. The genome of cultivated sweet potato contains Agrobacterium T-DNAs with expressed genes: An example of a naturally transgenic food crop. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(18):201419685. doi:10.1073/pnas.1419685112.

17. Vallenback P, Jaarola M, Ghatnekar L, Bengtsson BO. Origin and timing of the horizontal transfer of a PgiC gene from Poa to Festuca ovina. *Mol Phylogenet Evol*. 2008;46(3):890-896. doi:10.1016/j.ympev.2007.11.031.

18. Vallenback P, Ghatnekar L, Bengtsson BO. Structure of the natural transgene PgiC2 in the common grass

Festuca ovina. *PLoS One*. 2010;5(10):e13529. doi:10.1371/journal.pone.0013529.

19. Prentice HC, Li Y, Lönn M, Tunlid A, Ghatnekar L. A horizontally transferred nuclear gene is associated with microhabitat variation in a natural plant population. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20152453 - . doi:10.1098/rspb.2015.2453.

20. nature.com - microbiota. *Nature*. http://www.nature.com/subjects/search?q=microbiota. Accessed November 10, 2015.

21. Sender R, Fuchs S, Milo R. *Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body*. Cold Spring Harbor Labs Journals; 2016. doi:10.1101/036103.

22. 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.

23. Daniel R. The metagenomics of soil. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(6):470-478. doi:10.1038/nrmicro1160.

24. 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.

25. 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.

26. Garber K. Drugging the gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):228-231. doi:10.1038/nbt.3161.

27. Rodriguez-R LM, Overholt WA, Hagan C, Huettel M, Kostka JE, Konstantinidis KT. Microbial community successional patterns in beach sands impacted by the Deepwater Horizon oil spill. *ISME J*. 2015;9(9):1928-1940. doi:10.1038/ismej.2015.5.

28. Edwards J, Johnson C, Santos-Medellín C, et al. Structure, variation, and assembly of the root-associated microbiomes of rice. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(8):E911-E920. doi:10.1073/pnas.1414592112.

29. Zarraonaindia I, Owens SM, Weisenhorn P, et al. The soil microbiome influences grapevine-associated microbiota. *MBio*. 2015;6(2):e02527-14. doi:10.1128/mBio.02527-14.

30. Vandenkoornhuyse P, Quaiser A, Duhamel M, Le Van A, Dufresne A. Tansley review: The importance of the microbiome of the plant holobiont. *New Phytol*. 2015;206(4):1196-1206. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nph.13312/abstract.

31. Bai Y, Müller DB, Srinivas G, et al. Functional overlap of the Arabidopsis leaf and root microbiota. *Nature*. 2015;528:364-369. doi:10.1038/nature16192.

32. Beattie GA. Microbiomes: Curating communities from plants. *Nature*. 2015;528:340-341. doi:10.1038/nature16319.

33. Turner TR, James EK, Poole PS. The plant microbiome. *Genome Biol*. 2013;14:209. doi:10.1016/B978-0-12-417163-3.00011-1.

34. Berendsen RL, Pieterse CMJ, Bakker PAHM. The rhizosphere microbiome and plant health. *Trends Plant Sci*. 2012;17(8):478-486. doi:10.1016/j.tplants.2012.04.001.

35. Waltz E. Engineers of scent. *Nat Biotechnol*. 2015;33(4):329-332. doi:10.1038/nbt.3191.

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

37. Zhang G, Jarvis ED, Gilbert MTP. A flock of genomes. *Science (80-)*. 2014;346(6215):1308-1309. doi:10.1126/science.346.6215.1308.

38. B10K. http://b10k.genomics.cn/. Accessed June 9, 2015.

39. Zhang G. Bird sequencing project takes off. *Nature*. 2015;522:34. doi:10.1038/522034d.

40. Yang L, Guell M, Niu D, et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science (80-)*. 2015;350(6264):1101-1104. doi:10.1126/science.aad1191.

41. Reardon S. Gene-editing record smashed in pigs. *Nature*. 2015. doi:10.1038/nature.2015.18525.

42. Whitworth KM, Lee K, Benne JA, et al. Use of the CRISPR/Cas9 system to produce genetically engineered pigs from in vitro-derived oocytes and embryos. *Biol Reprod*. 2014;91(3):78. doi:10.1095/biolreprod.114.121723.

43. Whitworth KM, Rowland RRR, Ewen CL, et al. Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nat Biotechnol*. 2015. doi:10.1038/nbt.3434.

44. Hannah Devlin. Could these piglets become Britain's first commercially viable GM animals? *Guard*. 2015. http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/could-these-piglets-become-britains-first-commercially-viable-gm-animals. Accessed January 7, 2016.

45. Cyranoski D. Super-muscly pigs created by small genetic tweak. *Nature*. 2015;523(7558):13-14. doi:10.1038/523013a.

46. Zou Q, Wang X, Liu Y, et al. Generation of gene-target dogs using CRISPR/Cas9 system. *J Mol Cell Biol*. 2015;7(6):580-583. doi:10.1093/jmcb/mjv061.

47. Proudfoot C, Carlson DF, Huddart R, et al. Genome edited sheep and cattle. *Transgenic Res*. 2015;24(1):147-153. doi:10.1007/s11248-014-9832-x.

48. Cyranoski D. Gene-edited "micropigs" to be sold as pets at Chinese institute. *Nature*. 2015;526(7571):18-18. doi:10.1038/nature.2015.18448.

49. Abe K, Matsui S, Watanabe D. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(24):7599-7604. doi:10.1073/pnas.1413484112.

50. Alphey L. Genetic control of mosquitoes. *Annu Rev Entomol*. 2014;59:205-224. doi:10.1146/annurev-ento-011613-162002.

51. Wang S, Jacobs-Lorena M. Genetic approaches to interfere with malaria transmission by vector mosquitoes. *Trends Biotechnol*. 2013;31(3):185-193. doi:10.1016/j.tibtech.2013.01.001.

52. Harris AF, McKemey AR, Nimmo D, et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol*. 2012;30(9):828-830. doi:10.1038/nbt.2350.

53. Lacroix R, McKemey AR, Raduan N, et al. Open field release of genetically engineered sterile male Aedes aegypti in Malaysia. *PLoS One*. 2012;7(8):e42771. doi:10.1371/journal.pone.0042771.

54. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, et al. Suppression of a field population of Aedes aegypti in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003864. doi:10.1371/journal.pntd.0003864.

55. GorgasMemorialInstitute. *Transferencia Y Evaluación de Nuevas Alternativas Tecnológicas de Control de Aedes Aegypti Mediante El Uso de Mosquitos Transgénicos En Panamá*.; 2015.

56. Waltz E. Oxitec trials GM sterile moth to combat agricultural infestations. *Nat Biotechnol*. 2015;33(8):792-793. doi:10.1038/nbt0815-792c.

57. FDA. *FDA Has Determined That the AquAdvantage Salmon Is as Safe to Eat as Non-GE Salmon*.; 2015. http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM473578.pdf.

58. FDA. *Finding of No Significant Impact - AquAdvantage Salmon*.; 2015. http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/GeneticEngineering/GeneticallyEngineeredAnimals/UCM466219.pdf.

59. Pressmeddelande. *Aquabounty Cleared to Produce Salmon Eggs in Canada for Commercial Purposes*.; 2013. https://aquabounty.com/wp-content/uploads/2014/02/2013-11.25-AquAdvantage-Salmon-Cleared-for-Production.pdf.

60. Självlysande akvariefisk. http://genteknik.nu/sjalvlysande-akvariefisk/. Accessed November 23, 2015.

61. Becker R. *US Government Approves Transgenic Chicken*.; 2015. doi:10.1038/nature.2015.18985.

62. FDA. *Press Announcements - FDA Approves First Drug to Treat a Rare Enzyme Disorder in Pediatric and Adult Patients*.; 2015. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm476013.htm. Accessed December 10, 2015.

63. EMA. European Medicines Agency - Kanuma. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004004/human_med_001896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed December 10, 2015.

64. EMA. *Ruconest Conestat Alfa.*; 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001223/WC500098544.pdf.

65. EMA. *ATryn Antithrombin Alfa.*; 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000587/WC500028255.pdf.

66. Park DS, Cerrone M, Morley G, et al. Genetically engineered SCN5A mutant pig hearts exhibit conduction defects and arrhythmias. *J Clin Invest*. 2015;125(1):403-412. doi:10.1172/JCI76919DS1.

67. Johansson AM, Nelson RM. Characterization of genetic diversity and gene mapping in two Swedish local chicken breeds. *Front Genet*. 2015;6(February):44. doi:10.3389/fgene.2015.00044.

68. Zhao H, Li J, Zhang J. Molecular evidence for the loss of three basic tastes in penguins. *Curr Biol*. 2015;25(4):R141-R142. doi:10.1016/j.cub.2015.01.026.

69. Llamas B, Brotherton P, Mitchell KJ, et al. Late pleistocene Australian marsupial DNA clarifies the affinities of extinct megafaunal kangaroos and wallabies. *Mol Biol Evol*. 2015;32(3):574-584. doi:10.1093/molbev/msu338.

70. Baltimore BD, Berg P, Botchan M, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science (80-)*. 2015;348(6230):36-38. doi:10.1126/science.aab1028.

71. Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J. Don't edit the human germ line. *Nature*. 2015;519(7544):410-411. doi:10.1038/519410a.

72. 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.

73. Cyranoski D, Reardon S. Chinese scientists genetically modify human embryos. *Nature*. 2015. doi:10.1038/nature.2015.17378.

74. The international society for stem cell research has responded to the publication of gene editing research in human embryos. http://www.isscr.org/home/about-us/news-press-releases/2015/2015/04/23/release-on-human-germline-genome-modification. Accessed January 13, 2016.

75. Senior M. UK funding agencies weigh in on human germline editing. *Nat Biotechnol*. 2015;33(11):1118-1119. doi:10.1038/nbt1115-1118b.

76. Travis J. Germline editing dominates DNA summit. *Science (80-)*. 2015;350(6266):1299-1300. doi:10.1126/science.350.6266.1299.

77. UniQure - Press Release. 2012. http://www.uniqure.com/news/167/182/. Accessed January 11, 2016.

78. Morrison C. $1-million price tag set for Glybera gene therapy. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):217-218. doi:10.1038/nbt0315-217.

79. FDA. Press Announcements - FDA approves first-of-its-kind product for the treatment of melanoma. 2015. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469571.htm. Accessed January 11, 2016.

80. Sheridan C. First oncolytic virus edges towards approval in surprise vote. *Nat Biotechnol*. 2015;33(6):569-570. doi:10.1038/nbt0615-569.

81. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2015. doi:10.1200/JCO.2014.58.3377.

82. EMA. European Medicines Agency - News and Events - First oncolytic immunotherapy medicine recommended for approval. 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_002421.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed January 11, 2016.

83. Emily Whitehead Foundation – Raising research funds and awareness for childhood cancer. http://emilywhiteheadfoundation.org/. Accessed January 11, 2016.

84. Lovande immunterapi mot akut leukemi utvärderas på Akademiska, Pressrum - Akademiska sjukhuset. http://www.akademiska.se/press#/pressreleases/lovande-immunterapi-mot-akut-leukemi-utvaerderas-paa-akademiska-1145252. Accessed January 11, 2016.

85. 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.

86. Epigenome drug approved after setback. *Nat Biotechnol*. 2015;33(5):437. doi:10.1038/nbt0515-437b.

87. Burridge S. Target watch: Drugging the epigenome. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(2):92-93. doi:10.1038/nrd3943.

88. Dhanak D, Jackson P. Development and classes of epigenetic drugs for cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455(1-2):58-69. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.006.

89. Dolgin E. Next-generation stem cell therapy poised to enter EU market. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):224-225.

90. Chou DH-C, Webber MJ, Tang BC, et al. Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(8):2401-2406. doi:10.1073/pnas.1424684112.

91. Genomics England - 100,000 Genomes Project. http://www.genomicsengland.co.uk/. Accessed January 7, 2016.

92. First patients diagnosed through the 100,000 Genomes Project | Genomics England. http://www.genomicsengland.co.uk/first-patients-diagnosed-through-the-100000-genomes-project/. Accessed January 7, 2016.

93. 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.

94. FDA. Press Announcements - FDA permits marketing of first direct-to-consumer genetic carrier test for Bloom syndrome. 2015. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm435003.htm. Accessed January 7, 2016.

95. AstraZeneca. AstraZeneca announces collaborations to use CRISPR technology for genome editing across its drug discovery platform. 2015. https://www.astrazeneca.com/our-company/media-centre/press-releases/2015/astrazeneca-crispr-technology-genome-editing-29012015.html. Accessed January 11, 2016.

96. AstraZeneca adopts CRISPR across drug discovery. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):226-226. doi:10.1038/nbt0315-226a.

97. Geblod.nu - 100 000 personer fick blod. https://geblod.nu/blog/2015/06/11/100-000-personer-fick-blod/. Accessed June 25, 2015.

98. Geblod.nu - Fakta. https://geblod.nu/fakta/?c=7. Accessed June 25, 2015.

99. Genotyp och fenotyp. http://genteknik.nu/genotyp-och-fenotyp_2/. Accessed June 25, 2015.

100. Kim Y-H, Kim HO, Baek EJ, et al. Rh D blood group conversion using transcription activator-like effector nucleases. *Nat Commun*. 2015;6:7451. doi:10.1038/ncomms8451.

101. Oxford Nanopore Technologies - MinION MkI - Products & Services. https://www.nanoporetech.com/products-services/minion-mki. Accessed July 2, 2015.

102. Oxford Nanopore Technologies. https://www.nanoporetech.com/. Accessed July 2, 2015.

103. Loman NJ, Quick J, Simpson JT. A complete bacterial genome assembled de novo using only nanopore sequencing data. *Nat Methods*. 2015;12:733-735. doi:10.1038/nmeth.3444.

104. Ontario Institute for Cancer Research - Researchers sequence and assemble first full genome of a living organism using technology the size of smartphone. https://oicr.on.ca/news/news-releases/researchers-sequence-and-assemble-first-full-genome-living-organism-using-technology-size-smartphone. Accessed July 2, 2015.

105. Quick J, Quinlan AR, Loman NJ. A reference bacterial genome dataset generated on the MinION™ portable single-molecule nanopore sequencer. *Gigascience*. 2014;3:22. doi:10.1186/2047-217X-3-22.

106. Quick J, Quinlan AR, Loman NJ. Erratum: A reference bacterial genome dataset generated on the MinION™ portable single-molecule nanopore sequencer. *Gigascience*. 2015;4:6. doi:10.1186/s13742-015-0043-z.

107. Kilianski A, Haas JL, Corriveau EJ, et al. Bacterial and viral identification and differentiation by amplicon sequencing on the MinION nanopore sequencer. *Gigascience*. 2015;4:121. doi:10.1186/s13742-015-0051-z.

108. RNA-sekvensering avslöjar bakteriens identitet - Miljöforskning. http://miljoforskning.formas.se/sv/Nummer/April-2003/Innehall/Notiser/RNA-sekvensering-avslojar-bakteriens-identitet/. Accessed November 24, 2015.

109. KI. DNA sekvensering, bakterier och svamp. http://www.karolinska.se/KUL/Alla-anvisningar/Anvisning/10017. Accessed November 24, 2015.

110. The Human Protein Atlas. http://www.proteinatlas.org/. Accessed January 7, 2016.

111. poster_proteome.pdf. http://www.proteinatlas.org/download/poster_proteome.pdf. Accessed January 7, 2016.

112. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science (80-)*. 2015;347(6220):1260419-1260419. doi:10.1126/science.1260419.

113. 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.

114. KI. *Ärende Om Misstanke Om Oredlighet I Forskning Angående Professor Paolo Macchiarini, Dnr:2-2184/2014, Beslut 1.*; 2015. https://internwebben.ki.se/sites/default/files/beslut_1_arende_2-2184-2014.pdf.

115. KI. *Ärende Om Misstanke Om Oredlighet I Forskning Angående Professor Paolo Macchiarini, Dnr:2-2184/2014, Beslut 2.*; 2015. https://internwebben.ki.se/sites/default/files/beslut_2_arende_2-2184-2014.pdf.

116. Gerdin B. Särskilt yttrande i ärende Dnr: 2-2184/2014. *Karolinska Institutet*. 2015. http://www.svt.se/svts/article2971817.svt/binary/Bengt Gerdins utredning.pdf. Accessed December 14, 2015.

117. KI. Beredning av ärende om misstanke om oredlighet i forskning - inhämta särskilt yttrande från särskild sakkunnig. *Karolinska Institutet*. 2014. http://www.svt.se/svts/article2971383.svt/binary/Ki beredning 2014-11-25.pdf. Accessed February 16, 2016.

118. KI. Information om anmälningar och utredningar gällande tidigare utförda luftstrupsoperationer. *Karolinska Institutet*. 2015. https://internwebben.ki.se/sv/information-om-anmalningar-och-utredningar-gallande-tidigare-utforda-luftstrupsoperationer. Accessed February 16, 2016.

119. Gentekniknämnden. *Genteknikens Utveckling 2013*. Solna; 2014. http://www.genteknik.se/Uploads/Files/2013_genteknikens_utveckling.pdf.

120. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, et al. The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *Lancet*. 2014;383(9913):238-244. doi:10.1016/S0140-6736(13)62033-4.

121. KI. Barn fick konstgjord luftstrupe. 2013. http://ki.se/nyheter/barn-fick-konstgjord-luftstrupe. Accessed December 18, 2015.

122. Hannah's Story. *Child Hosp Illinois*. 2013. http://www.childrenshospitalofillinois.org/trachea-surgery/. Accessed February 16, 2016.

123. KS. Kjell Asplund utsedd att utreda luftstrupsoperationer vid Karolinska Universitetssjukhuset. *Karolinska Univ*. 2016. http://news.cision.com/se/karolinska-universitetssjukhuset/r/kjell-asplund-utsedd-att-utreda-luftstrupsoperationer-vid-karolinska-universitetssjukhuset,c9913179. Accessed February 12, 2016.

124. KS. Uppdrag att undersöka och klarlägga omständigheterna kring operationer med syntetiska luftstrupar som genomförts vid Karolinska Universitetssjukhuset. *Karolinska Univ*. 2016. http://mb.cision.com/Main/537/9913179/476358.pdf. Accessed February 12, 2016.

125. KI. Konsistoriet tillsätter extern granskning. *Karolinska Institutet*. 2016. http://ki.se/nyheter/konsistoriet-tillsatter-extern-granskning. Accessed February 11, 2016.

126. KI. Granskare utsedda i Macchiarini-ärendet. *Karolinska Institutet*. 2016. https://internwebben.ki.se/sv/granskare-utsedda-i-macchiarini-arendet. Accessed February 11, 2016.

127. KI. KI:s kommentarer kring misstänkt oredlighet i forskning. *Karolinska Institutet*. 2016. https://internwebben.ki.se/sv/kis-kommentarer-kring-misstankt-oredlighet-i-forskning. Accessed February 11, 2016.

128. Willyard C. The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. *Nature*. 2015;523(7562):520-522. doi:10.1038/523520a.

129. Mariani J, Coppola G, Zhang P, et al. FOXG1-Dependent Dysregulation of GABA/Glutamate Neuron Differentiation in Autism Spectrum Disorders. *Cell*. 2015;162(2):375-390. doi:10.1016/j.cell.2015.06.034.

130. Miniature brains made from patient skin cells reveal insights into autism. *ScienceDaily*. 2015. http://www.sciencedaily.com/releases/2015/07/150716123836.htm. Accessed January 7, 2016.

131. Fernholm A. *DNA-Reparation – En Grund För Livets Kemiska Stabilitet*.; 2015. http://www.kva.se/globalassets/priser/nobel/2015/kemi/pop_ke_sv_15.pdf.

132. James C. *Executive Summary, Brief 51, 20th Anniversary of the Global Commercialization of Biotech Crops (1996 to 2015) and Biotech Crop Highlights in 2015*. The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA); 2015. http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/51/executivesummary/pdf/B51-ExecSum-English.pdf.

133. Europeiska_Kommissionen. *Gemensamma Sortlistan Över Arter Av Lantbruksväxter, 34:e Fullständiga Utgåvan, (2015/C 404/01)*.; 2015. http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:C2015/404/01&rid=1.

134. APHIS. *Questions and Answers: Arctic Apple Deregulation*.; 2015. https://www.aphis.usda.gov/publications/biotechnology/2015/faq_arctic_apples.pdf. Accessed January 11, 2016.

135. Futuragene. *FuturaGene's Eucalyptus Is Approved for Commercial Use in Brazil*.; 2015. http://www.futuragene.com/FuturaGene-eucalyptus-approved-for-commercial-use.pdf. Accessed January 11, 2016.

136. Waltz E. First stress-tolerant soybean gets go-ahead in Argentina. *Nat Biotechnol*. 2015;33(7):682. doi:10.1038/nbt0715-682.

137. FAO. *FAO Statistical Pocketbook 2015*. Rom: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2015.

138. Su J, Hu C, Yan X, et al. Expression of barley SUSIBA2 transcription factor yields high-starch low-methane rice. *Nature*. 2015;523(7562):602-606. doi:10.1038/nature14673.

139. tv4. Nytt genmodifierat ris - konsumenter är osäkra på GMO-mat - Nyhetsmorgon - tv4.se. *tv4.se*. 2015. http://www.tv4.se/nyhetsmorgon/klipp/nytt-genmodifierat-ris-konsumenter-%C3%A4r-os%C3%A4kra-p%C3%A5-gmo-mat-3191925. Accessed January 5, 2016.

140. Harris-Lovett S. GMO rice could reduce greenhouse gas emissions, study says. *Los Angeles Times*. 2015. http://www.latimes.com/science/sciencenow/la-sci-sn-gmo-rice-methane-emissions-20150722-story.html. Accessed January 5, 2016.

141. Sällström S. Nytt ris ger mer mat med mindre utsläpp av växthusgas. *sverigesradio.se*. 2015. http://sverigesradio.se/sida/artikel.aspx?programid=406&artikel=6216821. Accessed January 5, 2016.

142. TT. Genförändrat ris minskar utsläpp. *unt.se*. 2015. http://www.unt.se/omvarld/genforandrat-ris-minskar-utslapp-3816147.aspx. Accessed January 5, 2016.

143. Gargul JM, Mibus H, Serek M. Manipulation of MKS1 gene expression affects Kalanchoë blossfeldiana and Petunia hybrida phenotypes. *Plant Biotechnol J*. 2015;13:51-61. doi:10.1111/pbi.12234.

144. Jobling SA. Membrane pore architecture of the CslF6 protein controls (1-3,1-4)-β-glucan structure. *Sci Adv*. 2015;1(5):e1500069. doi:10.1126/sciadv.1500069.

145. CSIRO. *Developing Wheat with Cholesterol Lowering Properties*. CSIRO; 2015. http://www.csiro.au/en/Research/AF/Areas/Plant-Science/Wheat-barley/b-glucan-wheat. Accessed January 7, 2016.

146. *Kommissionens Förordning (EU) Nr 1160/2011 Av Den 14 November 2011 Om Godkännande Respektive Icke-Godkännande Av Vissa Hälsopåståenden Om Livsmedel Som Avser Minskad Sjukdomsrisk Text Av Betydelse För EES*. http://www.notisum.se/rnp/eu/fakta/..%5Clag%5C311R1160.htm.

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

148. 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.

149. 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(1):169-176. doi:10.1111/pbi.12370.

150. RNA interference (RNAi): by Nature Video. *Nature*. 2011. https://www.youtube.com/watch?v=cK-OGB1_ELE. Accessed January 7, 2016.

151. Zhang J, Khan SA, Hasse C, Ruf S, Heckel DG, Bock R. Full crop protection from an insect pest by expression of long double-stranded RNAs in plastids. *Science (80-)*. 2015;347(6225):991-994. doi:10.1126/science.1261680.

152. First moss-made drug. *Nat Biotechnol*. 2015;33(11):1122. doi:10.1038/nbt1115-1122a.

153. Ashraf N, Jain D, Vishwakarma RA. Identification, cloning and characterization of an ultrapetala transcription factor CsULT1 from Crocus: a novel regulator of apocarotenoid biosynthesis. *BMC Plant Biol*. 2015;15:25. doi:10.1186/s12870-015-0423-7.

154. Yang H, Chang F, You C, et al. Whole-genome DNA methylation patterns and complex associations with gene structure and expression during flower development in Arabidopsis. *Plant J*. 2015;81:268-281. doi:10.1111/tpj.12726.

155. Cai J, Liu X, Vanneste K, et al. The genome sequence of the orchid Phalaenopsis equestris. *Nat Genet*. 2015;47(1):65-72. doi:10.1038/ng.3149.

156. Albert VA, Carretero-Paulet L. A genome to unveil the mysteries of orchids. *Nat Genet*. 2015;47(1):3-4. doi:10.1038/ng.3179.

157. Becker A, Theissen G. The major clades of MADS-box genes and their role in the development and evolution of flowering plants. *Mol Phylogenet Evol*. 2003;29:464-489. doi:10.1016/S1055-7903(03)00207-0.

158. Ng M, Yanofsky MF. Function and evolution of the plant MADS-box gene family. *Nat Rev Genet*. 2001;2:186-195. doi:10.1038/35056041.

159. Lin C-S, Hsu C-T, Liao D-C, et al. Transcriptome-wide analysis of the MADS-box gene family in the orchid Erycina pusilla. *Plant Biotechnol J*. 2016;14(1):284-298. doi:10.1111/pbi.12383.

160. Hopkins WG. *Introduction to Plant Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.; 1995.

161. Yamori W, Hikosaka K, Way D a. Temperature response of photosynthesis in C3, C4, and CAM plants: temperature acclimation and temperature adaptation. *Photosynth Res*. 2014;119(1-2):101-117. doi:10.1007/s11120-013-9874-6.

162. Buchanan BB, Gruissem W, Jones RL. *Biochemistry & Molecular Biology of Plants*. USA: American Society of Plant Biologists; 2000.

163. Ming R, VanBuren R, Wai CM, et al. The pineapple genome and the evolution of CAM photosynthesis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1435-1442. doi:10.1038/ng.3435.

164. Xu Q, Liu Z-J. A taste of pineapple evolution through genome sequencing. *Nat Genet*. 2015;47(12):1374-1376. doi:10.1038/ng.3450.

165. Nashima K, Terakami S, Nishitani C, et al. Complete chloroplast genome sequence of pineapple (Ananas comosus). *Tree Genet Genomes*. 2015;11(60). doi:10.1007/s11295-015-0892-8.

166. NCBI - Genome List. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/browse/#. Accessed December 9, 2015.

167. SCB. *Jordbruksstatistisk Sammanställning 2015*.; 2015. http://webbutiken.jordbruksverket.se/sv/artiklar/jo11501.html.

168. BBSRC. *30 November 2015 - Red Clover Genome to Help Restore Sustainable Farming*.; 2015. http://www.bbsrc.ac.uk/news/food-security/2015/151130-pr-clover-red-genome-help-sustainable-farming/. Accessed December 14, 2015.

169. De Vega JJ, Ayling S, Hegarty M, et al. Red clover (Trifolium pratense L.) draft genome provides a platform for trait improvement. *Sci Rep*. 2015;5:17394. doi:10.1038/srep17394.

170. SLU. Sveriges lantbruksuniversitet - SLU - Klumprotsparasit på kål genetiskt klarlagd. http://www.slu.se/sv/om-slu/fristaende-sidor/aktuellt/alla-nyheter/2015/6/klumprotparasit-pa-kal-genetiskt-klarlagd/. Accessed July 2, 2015.

171. Schwelm A, Fogelqvist J, Knaust A, et al. The Plasmodiophora brassicae genome reveals insights in its life cycle and ancestry of chitin synthases. *Sci Rep*. 2015;5:11153. doi:10.1038/srep11153.

172. Smith O, Momber G, Bates R, et al. Sedimentary DNA from a submerged site reveals wheat in the British Isles 8000 years ago. *Science (80-)*. 2015;347(6225):998-1001. doi:10.1126/science.1261278.

173. Larson G. How wheat came to Britain. *Science (80-)*. 2015;347(6225):945-946. doi:10.1126/science.aaa6113.

174. Bennett KD. Comment on "Sedimentary DNA from a submerged site reveals wheat in the British Isles 8000 years ago." *Science (80-)*. 2015;349(6245):247. doi:10.1126/science.aab1886.

175. Smith O, Momber G, Bates R, et al. Response to Comment on "Sedimentary DNA from a submerged site reveals wheat in the British Isles 8000 years ago." *Science (80-)*. 2015;349(6245):247. doi:10.1126/science.aab2062.

176. Weiß CL, Dannemann M, Prüfer K, Burbano HA. Contesting the presence of wheat in the British Isles 8,000 years ago by assessing ancient DNA authenticity from low-coverage data. *Elife*. 2015;4:e10005. doi:10.7554/eLife.10005.

177. Kistler L, Smith O, Ware R, et al. Thermal age, cytosine deamination and the veracity of 8000 year old wheat DNA from sediments. *bioRxiv*. 2015. doi:10.1101/032060.

178. Carta A, Peruzzi L. Testing the large genome constraint hypothesis: plant traits, habitat and climate seasonality in Liliaceae. *New Phytol*. 2015. doi:10.1111/nph.13769.

179. Kelly LJ, Renny-Byfield S, Pellicer J, et al. Analysis of the giant genomes of Fritillaria (Liliaceae) indicates that a lack of DNA removal characterizes extreme expansions in genome size. *New Phytol*. 2015. doi:10.1111/nph.13471.

180. 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. http://www.notisum.se/rnp/eu/fakta/..%5Clag%5C315L0412.htm. Accessed January 11, 2016.

181. Regeringskansliet. Genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/412 om ändring av direktiv 2001/18/EG vad gäller medlemsstaternas möjlighet att begränsa eller förbjuda odling av genetiskt modifierade organismer inom sina territorier. 2015. http://www.regeringen.se/rattsdokument/kommittedirektiv/2015/08/dir.-201585/. Accessed January 11, 2016.

182. Restrictions of geographical scope of GMO applications/authorisations: Member States demands and outcomes - European Commission. 2015. http://ec.europa.eu/food/plant/gmo/authorisation/cultivation/geographical_scope_en.htm. Accessed January 11, 2016.

183. Parlamentet förkastar förslag om nationella GMO-förbud. http://www.europarl.europa.eu/news/sv/news-room/20151022IPR98805/Parlamentet-f%C3%B6rkastar-f%C3%B6rslag-om-nationella-GMO-f%C3%B6rbud. Accessed January 11, 2016.

184. European Commission - Press release - Commission authorises 17 GMOs for food/feed uses and 2 GM carnations. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-4843_en.htm?locale=en. Accessed January 11, 2016.

185. Final results and recommendations of the EU research project GRACE. http://www.grace-fp7.eu/en/content/final-results-and-recommendations-eu-research-project-grace. Accessed January 11, 2016.

186. Home - G-Twyst. http://www.g-twyst.eu/. Accessed January 11, 2016.

187. GMO90plus - RiskOGM. http://www.rechercheriskogm.fr/en/page/gmo90plus. Accessed January 11, 2016.

188. Woo JW, Kim J, Kwon S Il, et al. DNA-free genome editing in plants with preassembled CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins. *Nat Biotechnol*. 2015;33(11):1162-1164. doi:10.1038/nbt.3389.

189. Jones HD. Regulatory uncertainty over genome editing. *Nat Plants*. 2015;1(1):14011. doi:10.1038/nplants.2014.11.

190. Jordbruksverket. *Svar om ny teknik ger GMO eller inte*.; 2015. https://www.jordbruksverket.se/pressochmedia/nyheter/nyheter2015/svaromnyvaxtforadlingsteknikgergmoellerej.5.3eaa64c21510f7c86771c715.html. Accessed January 11, 2016.

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

192. Regleringsbrev 2016 Myndighet Livsmedelsverket - Ekonomistyrningsverket. http://www.esv.se/Verktyg--stod/Statsliggaren/Regleringsbrev/?RBID=17259. Accessed January 13, 2016.

193. House of Lords - Genetically Modified Insects - Science and Technology Committee. http://www.publications.parliament.uk/pa/ld201516/ldselect/ldsctech/68/6802.htm. Accessed January 11, 2016.

194. *Genetically Modified Insects*.; 2015. http://www.publications.parliament.uk/pa/ld201516/ldselect/ldsctech/68/68.pdf. Accessed January 11, 2016.

195. Memorandum for heads of food and drug administration, environmental protection agency, and department of agriculture. *whitehouse.gov*. 2015. https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/modernizing_the_reg_system_for_biotech_products_memo_final.pdf. Accessed January 11, 2016.

196. Holdren JP, Shelanski H, Vetter D, Goldfuss C. Improving transparency and ensuring continued safety in biotechnology. *whitehouse.gov*. 2015. https://www.whitehouse.gov/blog/2015/07/02/improving-transparency-and-ensuring-continued-safety-biotechnology. Accessed January 11, 2016.

197. *High Court of Australia, D'Arcy v Myriad Genetics Inc & Anor*.; 2015. http://www.hcourt.gov.au/assets/publications/judgment-summaries/2015/hca-35-2015-10-07.pdf. Accessed January 11, 2016.

198. Grass RN, Heckel R, Puddu M, Paunescu D, Stark WJ. Robust chemical preservation of digital information on DNA in silica with error-correcting codes. *Angew Chemie*. 2015;54(8):2552-2555. doi:10.1002/anie.201411378.

199. Osada N, Hettiarachchi N, Adeyemi Babarinde I, Saitou N, Blancher A. Whole-genome sequencing of six mauritian cynomolgus macaques (Macaca fascicularis) reveals a genome-wide pattern of polymorphisms under extreme population bottleneck. *Genome Biol Evol*. 2015;7(3):821-830. doi:10.1093/gbe/evv033.

200. Sun Y-B, Xiong Z-J, Xiang X-Y, et al. Whole-genome sequence of the Tibetan frog Nanorana parkeri and the comparative evolution of tetrapod genomes. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(11):E1257-E1262. doi:10.1073/pnas.1501764112.

201. McManus KF, Kelley JL, Song S, et al. Inference of gorilla demographic and selective history from whole-genome sequence data. *Mol Biol Evol*. 2015;32(3):600-612. doi:10.1093/molbev/msu394.

202. Ma Y, He K, Yu P, Yu D, Cheng X, Zhang J. The complete mitochondrial genomes of three bristletails (Insecta: Archaeognatha): The paraphyly of machilidae and insights into archaeognathan phylogeny. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117669. doi:10.1371/journal.pone.0117669.

203. Wu Z, Cuthbert JM, Taylor DR, Sloan DB. The massive mitochondrial genome of the angiosperm Silene noctiflora is evolving by gain or loss of entire chromosomes. *Proc Natl Acad Sci*. 2015. doi:10.1073/pnas.1421397112.

204. Dane F, Wang Z, Goertzen L. Analysis of the complete chloroplast genome of Castanea pumila var. pumila, the Allegheny chinkapin. *Tree Genet Genomes*. 2015;11(1):14. doi:10.1007/s11295-015-0840-7.

205. Song B, Cheng S, Sun Y, et al. A genome draft of the legless anguid lizard, Ophisaurus gracilis. *Gigascience*. 2015;4:17. doi:10.1186/s13742-015-0056-7.

206. Mun J-H, Chung H, Chung W-H, et al. Construction of a reference genetic map of Raphanus sativus based on

genotyping by whole-genome resequencing. *Theor Appl Genet*. 2015;128:259-272. doi:10.1007/s00122-014-2426-4.

207. Si W, Yuan Y, Huang J, et al. Widely distributed hot and cold spots in meiotic recombination as shown by the sequencing of rice F 2 plants. *New Phytol*. 2015;206(4):1491-1502. doi:10.1111/nph.13319.

208. Williams A V., Boykin LM, Howell KA, Nevill PG, Small I. The complete sequence of the Acacia ligulata chloroplast genome reveals a highly divergent clpP1 gene. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125768. doi:10.1371/journal.pone.0125768.

209. Wang M-S, Li Y, Peng M-S, et al. Genomic analyses reveal potential independent adaptation to high altitude in tibetan chickens. *Mol Biol Evol*. 2015;32(7):1880-1889. doi:10.1093/molbev/msv071.

210. Kevei Z, King RC, Mohareb F, Sergeant MJ, Awan SZ, Thompson AJ. Resequencing at 40-fold depth of the parental genomes of a Solanum lycopersicum x S. pimpinellifolium recombinant inbred line population and characterization of frame-shift InDels that are highly likely to perturb protein function. *G3*. 2015;5(5):971-981. doi:10.1534/g3.114.016121.

211. Guo F, Yu H, Tang Z, et al. Construction of a SNP-based high-density genetic map for pummelo using RAD sequencing. *Tree Genet Genomes*. 2015;11(1):2. doi:10.1007/s11295-014-0831-0.

212. Lu F, Romay MC, Glaubitz JC, et al. High-resolution genetic mapping of maize pan-genome sequence anchors. *Nat Commun*. 2015;6:6914. doi:10.1038/ncomms7914.

213. Ai H, Fang X, Yang B, et al. Adaptation and possible ancient interspecies introgression in pigs identified by whole-genome sequencing. *Nat Genet*. 2015;47(3):217-225. doi:10.1038/ng.3199.

214. Pervouchine DD, Djebali S, Breschi A, et al. Enhanced transcriptome maps from multiple mouse tissues reveal evolutionary constraint in gene expression. *Nat Commun*. 2015;6:5903. doi:10.1038/ncomms6903.

215. Dai F, Tang C, Wang Z, Luo G, He L, Yao L. De novo assembly, gene annotation, and marker development of mulberry (Morus atropurpurea) transcriptome. *Tree Genet Genomes*. 2015;11(2):26. doi:10.1007/s11295-015-0851-4.

216. Londin E, Loher P, Telonis AG, et al. Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate- and tissue-specific microRNAs. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(10):E1106-E1115. doi:10.1073/pnas.1420955112.

217. Gauci PJ, McAllister J, Mitchell IR, et al. Genomic characterisation of three Mapputta group viruses , a serogroup of Australian and Papua New Guinean Bunyaviruses associated with human disease. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116561. doi:10.1371/journal.pone.0116561.

218. Elliott G, Hong C, Xing X, et al. Intermediate DNA methylation is a conserved signature of genome regulation. *Nat Commun*. 2015;6:6363. doi:10.1038/ncomms7363.

219. Smith G, Smith C, Kenny JG, Chaudhuri RR, Ritchie MG. Genome-wide DNA methylation patterns in wild samples of two morphotypes of threespine stickleback (Gasterosteus aculeatus). *Mol Biol Evol*. 2015;32(4):888-895. doi:10.1093/molbev/msu344.

220. Wu G, Zhao H, Li C, et al. Genus-wide comparative genomics of Malassezia delineates its phylogeny, physiology, and niche adaptation on human skin. *Plos Genet*. 2015;11(11):e1005614. doi:10.1371/journal.pgen.1005614.

221. Garland MA, Stillman JH, Tomanek L. The proteomic response of cheliped myofibril tissue in the eurythermal porcelain crab Petrolisthes cinctipes to heat shock following acclimation to daily temperature fluctuations. *J Exp Biol*. 2015;218(3):388-403. doi:10.1242/jeb.112250.

222. Luan H, Meng N, Liu P, et al. Non-targeted metabolomics and lipidomics LC–MS data from maternal plasma of 180 healthy pregnant women. *Gigascience*. 2015;4:16. doi:10.1186/s13742-015-0054-9.

223. Kang Y, Shen M, Wang H, Zhao Q. Complete genome sequence of Bacillus pumilus strain WP8, an efficient plant growth-promoting rhizobacterium. *Genome Announc*. 2015;3(1):e01452-14. doi:10.1128/genomeA.01452-14.

224. Santoro AE, Dupont CL, Richter RA, et al. Genomic and proteomic characterization of “Candidatus Nitrosopelagicus brevis”: An ammonia-oxidizing archaeon from the open ocean. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(4):1173-1178. doi:10.1073/pnas.1416223112.

225. Hafeez MA, Vrba V, Barta JR. The complete mitochondrial genome sequence of Eimeria innocua (Eimeriidae, Coccidia, Apicomplexa). *Mitochondrial DNA*. 2015:UPPDATERA REF! doi:10.3109/19401736.2015.1053075.

226. Cui Y, Yang X, Didelot X, et al. Epidemic clones, oceanic gene pools, and eco-LD in the free living marine pathogen Vibrio parahaemolyticus. *Mol Biol Evol*. 2015;32(6):1396-1410. doi:10.1093/molbev/msv009.

227. Zhou J, Sun D, Childers A, McDermott TR, Wang Y, Liles MR. Three Novel Virophage Genomes Discovered from Yellowstone Lake Metagenomes. *J Virol*. 2015;89(2):1278-1285. doi:10.1128/JVI.03039-14.

228. Theuns S, Heylen E, Zeller M, et al. Complete genome characterization of recent and ancient Belgian pig group A rotaviruses and assessment of their evolutionary relationship with human rotaviruses. *J Virol*. 2015;89(2):1043-1057. doi:10.1128/JVI.02513-14.

229. Lambie SC, Kelly WJ, Leahy SC, et al. The complete genome sequence of the rumen methanogen Methanosarcina barkeri. *Stand Genomic Sci*. 2015;10:57. doi:10.1186/s40793-015-0038-5.

230. Carpi G, Walter KS, Bent SJ, Hoen AG, Diuk-Wasser M, Caccone A. Whole genome capture of vector-borne pathogens from mixed DNA samples: a case study of Borrelia burgdorferi. *BMC Genomics*. 2015;16:434. doi:10.1186/s12864-015-1634-x.

231. Zheng H, Brune A. Complete genome sequence of Endomicrobium proavitum , a free-living relative of the intracellular symbionts of termite gut flagellates (Phylum Elusimicrobia). *Genome Announc*. 2015;3(4):e00679-15. doi:10.1128/genomeA.00679-15.Copyright.

232. Alm E, Advani A, Bråve A, Wahab T. Draft genome sequence of strain R13-38 from a Francisella tularensis outbreak in Sweden. *Genome Announc*. 2015;3(1):e01517-14. doi:10.1128/genomeA.01517-14.Copyright.

233. Noto T, Kataoka K, Suhren JH, et al. Small-RNA-mediated genome-wide trans-recognition network in Tetrahymena DNA elimination. *Mol Cell*. 2015;59:229-242. doi:10.1016/j.molcel.2015.05.024.

234. Hanevik K, Bakken R, Brattbakk HR, Saghaug CS, Langeland N. Whole genome sequencing of clinical isolates of Giardia lamblia. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:192.e1-e192.e3. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.014.

235. Gardy JL, Naus M, Amlani A, et al. Whole-genome sequencing of measles virus genotypes H1 and D8 during outbreaks of infection following the 2010 Olympic Winter Games reveals viral transmission routes. *J Infect Dis*. 2015;212:1574-1578. doi:10.1093/infdis/jiv271.

236. Yaung SJ, Esvelt KM, Church GM. Complete genome sequences of T4-Like bacteriophages RB3, RB5, RB6, RB7, RB9, RB10, RB27, RB33, RB55, RB59, and RB68. *Genome Announc*. 2015;3(1):e01122-14. doi:10.1128/genomeA.01122-14.

237. Balzano S, Corre E, Decelle J, et al. Transcriptome analyses to investigate symbiotic relationships between marine protists. *Front Microbiol*. 2015;6:98. doi:10.3389/fmicb.2015.00098.

238. Olarte-Castillo XA, Heeger F, Mazzoni CJ, et al. Molecular characterization of canine kobuvirus in wild carnivores and the domestic dog in Africa. *Virology*. 2015;477:89-97. doi:10.1016/j.virol.2015.01.010.

239. Al-Rubaye AAK, Couger MB, Ojha S, et al. Genome analysis of Staphylococcus agnetis, an agent of lameness in broiler chickens. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143336. doi:10.1371/journal.pone.0143336.

240. Qin L, Favis N, Famulski J, Evans DH. Evolution of and evolutionary relationships between extant vaccinia virus Strains. *J Virol*. 2015;89(3):1809-1824. doi:10.1128/JVI.02797-14.

241. Cao S, Strong MJ, Wang X, et al. High-throughput RNA sequencing-based virome analysis of 50 lymphoma cell lines from the cancer cell line encyclopedia project. *J Virol*. 2015;89(1):713-729. doi:10.1128/JVI.02570-14.

242. Gamble T, Coryell J, Ezaz T, Lynch J, Scantlebury DP, Zarkower D. Restriction site-associated DNA sequencing (RAD-seq) reveals an extraordinary number of transitions among gecko sex-determining systems. *Mol Biol Evol*. 2015;32(5):1296-1309. doi:10.1093/molbev/msv023.

243. Neafsey DE, Waterhouse RM, Abai MR, et al. Highly evolvable malaria vectors: The genomes of 16 Anopheles mosquitoes. *Science (80-)*. 2015;347(6217):1258522. doi:10.1126/science.1258522.

244. Bourguignon T, Lo N, Cameron SL, et al. The evolutionary history of termites as inferred from 66 mitochondrial genomes. *Mol Biol Evol*. 2015;32(2):406-421. doi:10.1093/molbev/msu308.

245. Laye MJ, Tran V, Jones DP, Kapahi P, Promislow DEL. The effects of age and dietary restriction on the tissue-

specific metabolome of Drosophila. *Aging Cell*. 2015;14:798-808. doi:10.1111/acel.12358.

246. Maudhoo MD, Madison JD, Norgren RB. De novo assembly of the chimpanzee transcriptome from NextGen mRNA sequences. *Gigascience*. 2015;4:18. doi:10.1186/s13742-015-0061-x.

247. Liu Y, Zhou Q, Wang Y, et al. Gekko japonicus genome reveals evolution of adhesive toe pads and tail regeneration. *Nat Commun*. 2015;6:10033. doi:10.1038/ncomms10033.

248. Wang Y, Lu Y, Zhang Y, et al. The draft genome of the grass carp (Ctenopharyngodon idellus) provides insights into its evolution and vegetarian adaptation. *Nat Genet*. 2015;47(6):625-631. doi:10.1038/ng.3280.

249. Schwarz EM, Hu Y, Antoshechkin I, Miller MM, Sternberg PW, Aroian R V. The genome and transcriptome of the zoonotic hookworm Ancylostoma ceylanicum identify infection-specific gene families. *Nat Genet*. 2015;47(4):416-422. doi:10.1038/ng.3237.

250. Wang Q, Li K, Zhang D, et al. Next-generation sequencing techniques reveal that genomic imprinting is absent in day-old Gallus gallus domesticus brains. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132345. doi:10.1371/journal.pone.0132345.

251. Quah S, Hui JHL, Holland PWH. A burst of miRNA innovation in the early evolution of butterflies and moths. *Mol Biol Evol*. 2015;32(5):1161-1174. doi:10.1093/molbev/msv004.

252. Baumgarten S, Simakov O, Esherick LY, et al. The genome of Aiptasia , a sea anemone model for coral symbiosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(38):11893-11898. doi:10.1073/pnas.1513318112.

253. Chow CY, Wang X, Riccardi D, Wolfner MF, Clark AG. The genetic architecture of the genome-wide transcriptional response to ER stress in the mouse. *Plos Genet*. 2015;11(2):e1004924. doi:10.1371/journal.pgen.1004924.

254. Sia D, Losic B, Moeini A, et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2–PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*. 2015;6:6087. doi:10.1038/ncomms7087.

255. Fujimoto A, Furuta M, Shiraishi Y, et al. Whole-genome mutational landscape of liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity. *Nat Commun*. 2015;6:6120. doi:10.1038/ncomms7120.

256. Zhu X-Q, Korhonen PK, Cai H, et al. Genetic blueprint of the zoonotic pathogen Toxocara canis. *Nat Commun*. 2015;6:6145. doi:10.1038/ncomms7145.

257. Liu P, Wang Y, Du X, Yao L, Li F, Meng Z. Transcriptome analysis of thermal parthenogenesis of the domesticated silkworm. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135215. doi:10.1371/journal.pone.0135215.

258. Jayasundara N, Tomanek L, Dowd WW, Somero GN. Proteomic analysis of cardiac response to thermal acclimation in the eurythermal goby fish Gillichthys mirabilis. *J Exp Biol*. 2015;218:1359-1372. doi:10.1242/jeb.118760.

259. Senatore A, Edirisinghe N, Katz PS. Deep mRNA sequencing of the Tritonia diomedea brain transcriptome provides access to gene homologues for neuronal excitability, synaptic transmission and peptidergic signalling. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118321. doi:10.1371/journal.pone.0118321.

260. Simakov O, Kawashima T, Marlétaz F, et al. Hemichordate genomes and deuterostome origins. *Nature*. 2015;527(7579):459-465. doi:10.1038/nature16150.

261. Dunn CW. Acorn worms in a nutshell. *Nature*. 2015;527:448-449. doi:10.1038/nature16315.

262. Heintzman PD, Zazula GD, Cahill JA, Reyes A V., MacPhee RDE, Shapiro B. Genomic data from extinct North American Camelops revise camel evolutionary history. *Mol Biol Evol*. 2015. doi:10.1093/molbev/msv128.

263. Pryszcz LP, Németh T, Saus E, et al. The genomic aftermath of hybridization in the opportunistic pathogen Candida metapsilosis. *Plos Genet*. 2015;11(10):e1005626. doi:10.1371/journal.pgen.1005626.

264. Xu E, Fan G, Niu S, Zhao Z, Deng M, Dong Y. Transcriptome sequencing and comparative analysis of diploid and autotetraploid Paulownia australis. *Tree Genet Genomes*. 2015;11:5. doi:10.1007/s11295-014-0828-8.

265. Tsuji M, Kudoh S, Hoshino T. Draft genome sequence of cryophilic basidiomycetous yeast Mrakia blollopis SK-4 , isolated from an algal mat of Naga-ike lake in the Skarvsnes ice-free area, east Antarctica. *Genome Announc*. 2015;3(1):e01454-14. doi:10.1128/genomeA.01454-14.

266. Wu X-M, Kou S-J, Liu Y-L, Fang Y-N, Xu Q, Guo W-W. Genomewide analysis of small RNAs in nonembryogenic and embryogenic tissues of citrus: microRNA- and siRNA-mediated transcript cleavage involved in somatic embryogenesis. *Plant Biotechnol J*. 2015;13(3):383-394. doi:10.1111/pbi.12317.

267. Salazar JA, Rubio M, Ruiz D, Tartarini S, Martínez-Gómez P, Dondini L. SNP development for genetic diversity analysis in apricot. *Tree Genet Genomes*. 2015;11(1):15. doi:10.1007/s11295-015-0845-2.

268. Nagel DH, Doherty CJ, Pruneda-Paz JL, Schmitz RJ, Ecker JR, Kay SA. Genome-wide identification of CCA1 targets uncovers an expanded clock network in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(34):E4802-E4810. doi:10.1073/pnas.1513609112.

269. Chen W, Yao J, Chu L, Yuan Z, Li Y, Zhang Y. Genetic mapping of the nulliplex-branch gene (gb_nb1) in cotton using next-generation sequencing. *Theor Appl Genet*. 2015;128:539-547. doi:10.1007/s00122-014-2452-2.

270. Xie F, Zhang B. microRNA evolution and expression analysis in polyploidized cotton genome. *Plant Biotechnol J*. 2015;13(3):421-434. doi:10.1111/pbi.12295.

271. Xie F, Jones DC, Wang Q, Sun R, Zhang B. Small RNA sequencing identifies miRNA roles in ovule and fibre development. *Plant Biotechnol J*. 2015;13(3):355-369. doi:10.1111/pbi.12296.

272. Khaldun ABM, Huang W, Liao S, Lv H, Wang Y. Identification of MicroRNAs and target genes in the fruit and shoot tip of Lycium chinense: A traditional chinese medicinal plant. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116334. doi:10.1371/journal.pone.0116334.

273. Shi Q, Zhou L, Wang Y, Li K, Zheng B, Miao K. Transcriptomic analysis of Paeonia delavayi wild population flowers to identify differentially expressed genes involved in purple-red and yellow petal pigmentation. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135038. doi:10.1371/journal.pone.0135038.

274. Cai C, Cheng F-Y, Wu J, Zhong Y, Liu G. The first high-density genetic map construction in tree peony (Paeonia Sect. Moutan) using genotyping by specific-locus amplified fragment sequencing. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128584. doi:10.1371/journal.pone.0128584.

275. Xiang T, Nelson W, Rodriguez J, Tolleter D, Grossman AR. Symbiodinium transcriptome and global responses of cells to immediate changes in light intensity when grown under autotrophic or mixotrophic conditions. *Plant J*. 2015;82:67-80. doi:10.1111/tpj.12789.

276. VanBuren R, Bryant D, Edger PP, et al. Single-molecule sequencing of the desiccation-tolerant grass Oropetium thomaeum. *Nature*. 2015;527:508-511. doi:10.1038/nature15714.

277. Hefer CA, Mizrachi E, Myburg AA, Douglas CJ, Mansfield SD. Comparative interrogation of the developing xylem transcriptomes of two wood-forming species : Populus trichocarpa and Eucalyptus grandis. *New Phytol*. 2015;206(4):1391-1405. doi:10.1111/nph.13277.

278. Zones JM, Blaby IK, Merchant SS, Umen JG. High-resolution profiling of a synchronized diurnal transcriptome from Chlamydomonas reinhardtii reveals continuous cell and metabolic differentiation. *Plant Cell*. 2015;27:2743-2769. doi:10.1105/tpc.15.00498.

279. Blaby IK, Blaby-Haas CE, Pérez-Pérez ME, et al. Genome-wide analysis on Chlamydomonas reinhardtii reveals impact of hydrogen peroxide on protein stress responses and overlap with other stress transcriptomes. *Plant J*. 2015;84:974-988. doi:10.1111/tpj.13053.

280. Hu W, Wei Y, Xia Z, et al. Genome-wide identification and expression analysis of the NAC transcription factor family in cassava. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136993. doi:10.1371/journal.pone.0136993.

281. Serrazina S, Santos C, Machado H, et al. Castanea root transcriptome in response to Phytophthora cinnamomi challenge. *Tree Genet Genomes*. 2015;11(1):6. doi:10.1007/s11295-014-0829-7.

282. Zeng X, Long H, Wang Z, et al. The draft genome of Tibetan hulless barley reveals adaptive patterns to the high stressful Tibetan Plateau. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(4):1095-1100. doi:10.1073/pnas.1423628112.

283. Alaba S, Piszczalka P, Pietrykowska H, et al. The liverwort Pellia endiviifolia shares microtranscriptomic traits that are common to green algae and land plants. *New Phytol*. 2015;206(1):352-367. doi:10.1111/nph.13220.

284. Zhang J, Wu Y, Li D, Wang G, Li X, Xia Y. Transcriptomic analysis of the underground renewal buds during dormancy transition and release in “Hangbaishao” peony (Paeonia lactiflora). *PLoS One*. 2015;10(3):e0119118. doi:10.1371/journal.pone.0119118.

285. Larrainzar E, Riely B, Kim SC, et al. Deep sequencing of the Medicago truncatula root transcriptome reveals a massive and early interaction between Nod factor and ethylene signals. *Plant Physiol*. 2015;169:233-265. doi:10.1104/pp.15.00350.

286. Rajkumar H, Ramagoni RK, Anchoju VC, Vankudavath RN, Syed AUZ. De Novo transcriptome analysis of Allium cepa L. (onion) bulb to identify allergens and epitopes. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135387. doi:10.1371/journal.pone.0135387.

287. Bosacchi M, Gurdon C, Maliga P. Plastid genotyping reveals the uniformity of cytoplasmic male sterile-T maize cytoplasms. *Plant Physiol*. 2015;169(3):2129-2137. doi:10.1104/pp.15.01147.

288. Bazakos C, Manioudaki ME, Sarropoulou E, Spano T, Kalaitzis P. 454 pyrosequencing of olive (Olea europaea L.) transcriptome in response to salinity. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143000. doi:10.1371/journal.pone.0143000.

289. Arismendi MJ, Almada R, Pimentel P, et al. Transcriptome sequencing of Prunus sp. rootstocks roots to identify candidate genes involved in the response to root hypoxia. *Tree Genet Genomes*. 2015;11(1):11. doi:10.1007/s11295-015-0838-1.

290. Cho WK, Lian S, Kim S-M, Seo BY, Jung JK, Kim K-H. Time-course RNA-seq analysis reveals transcriptional changes in rice plants triggered by rice stripe virus infection. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136736. doi:10.1371/journal.pone.0136736.

291. Zhang J, Liu Y, Xia E-H, Yao Q-Y, Liu X-D, Gao L-Z. Autotetraploid rice methylome analysis reveals methylation variation of transposable elements and their effects on gene expression. *Proc Natl Acad Sci*. 2015:E7022-E7029. doi:10.1073/pnas.1515170112.

292. Zheng J, Hu Z, Guan X, et al. Transcriptome analysis of Syringa oblata Lindl. inflorescence identifies genes associated with pigment biosynthesis and scent metabolism. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142542. doi:10.1371/journal.pone.0142542.

293. Ambreen H, Kumar S, Variath MT, et al. Development of genomic microsatellite markers in Carthamus tinctorius L. (safflower) using next generation sequencing and assessment of their cross-species transferability and utility for diversity analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135443. doi:10.1371/journal.pone.0135443.

294. Guo S, Sun H, Zhang H, et al. Comparative transcriptome analysis of cultivated and wild watermelon during fruit development. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130267. doi:10.1371/journal.pone.0130267.

Genteknikn ämnden är en statlig myndighet som inrättades 1994. Varje år lämnar myndigheten 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 politiker 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