



Dnr 022/2013-3.1.1.

Gentekniknämnden

The Swedish Gene Technology Advisory Board

Genteknikens utveckling 2012

Sammanställd av kanslichef Marie Nyman och vetenskapsjournalisten Natalie von der Lehr



Referaten bygger på vetenskapliga artiklar som publicerats i följande tidskrifter:

Acta Ophthalmologica
Biology Open
Agricultural Systems
American Journal of Medical Genetics
Annual Review of Entomology
Behavioral Neuroscience
Biotechnology Advances
Biotechnology and Applied Biochemistry
BMC Evolutionary Biology
Cancer Cell
Cell
Cell Cycle
Cell Metabolism
Cell Stem Cell
Current Biology
Current Genomics
Current Opinion in Biotechnology
Current Protocols in Molecular Biology
Food and Chemical Toxicology
Frontiers in Genetics
Human Molecular Genetics
Journal of Genetics & Genomics
Leukemia & Lymphoma
Malaria Journal
Molecular Breeding
Molecular Ecology
Molecular Psychiatry
Molecular Therapy – Nucleic Acids
Nature
Nature Biotechnology
Nature Communications
Nature Genetics
Nature Methods
Nature Neuroscience
Nature Review Genetics
Neuron
New England Journal of Medicine
Outlook on Pest Management
Plant Biotechnology Journal
Plant Physiology
PLoS ONE
PLoS Pathogen
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
Science
Science Translational Medicine
The Plant Genome
The Journal of Biochemical Chemistry
The Lancet
The Lancet Oncology
The Plant Cell
Transgenic Research
Translational Psychiatry
Trends in Biotechnology

Innehållsförteckning

1	Den genetiska revolutionen	6
1.1	Encode – en uppslagsbok över människans arvs massa	9
1.2	Genetisk variation <i>1000-genomprojektet kartlägger variation mellan människor</i> <i>Genetisk variation i samma individ</i> <i>Skadliga mutationer nya för mänskligheten</i> <i>Fler mutationer i äldre fäders spermier</i> <i>Nyupptäckta genvarianter skyddar mot malaria</i>	10
1.3	Sjukdomsgenetik <i>Genetiken bakom autistiska sjukdomar</i> <i>Genförändring som biomarkör för autistiska sjukdomar</i> <i>Nya mutationer ligger bakom autistiska sjukdomar och schizofreni</i> <i>Exponering för solljus ökar mutationer som leder till hudcancer</i> <i>Mutation som förebygger Alzheimers sjukdom</i> <i>Nya rön om hjärntumörer hos barn</i> <i>Nya rön om genetiken bakom bröstcancer</i> <i>Neurofibromatos innebär ökad risk att utveckla bröstcancer</i> <i>Gen bakom munhåle-, svalg- och strupcancer identifierad</i> <i>Genetiska förändringar bakom lungcancer</i>	12
1.4	Individanpassad medicin <i>Forskare analyserar sig själv och stoppar diabetes</i> <i>Norge satsar på cancer-gentest i sjukvården</i> <i>Genetiska förändringar bakom sämre förlopp av blodcancer</i> <i>Förebygga sjukdom med hjälp av sekvensbestämning</i>	15
2	Sekvensbestämning av hela genom <i>Grisens arvs massa kartlagd</i> <i>Flugsnapparens arvs massa ger inblick i hur nya arter uppstår</i> <i>Jakens genom ger information om anpassning till syrefattig miljö</i> <i>Ostronets genom avslöjar gener bakom stressrespons</i> <i>Ny metod för snabbare analys av enskilda celler</i> <i>Helgenomsekvensering av nyfödda</i> <i>Helgenomanalys identifierar källa till multiresistent bakterie</i> <i>Nanoteknologi – enklare och billigare sekvensbestämning</i>	17

3	Epigenetik	19
	<i>DNA förändras av motion</i>	
	<i>Rökning modifierar generna</i>	
	<i>Minskad DNA-metylering kan leda till hudcancer</i>	
	<i>Barndomstrauma lämnar spår i DNA:t</i>	
4	Gentester	20
	<i>Analys av foster-DNA</i>	
	<i>Gentest för att förutsäga risken att utveckla autistiska sjukdomar</i>	
	<i>Test för aggressiv prostatacancer</i>	
5	Genterapi	21
	<i>Genterapi för att undvika sjukdomar som ärvs via mitokondrierna</i>	
	<i>Genterapi på tub</i>	
	<i>Genterapi återställer hörseln i möss</i>	
6	Nya tekniker för att förändra genom	22
6.1	Riktade förändringar av arvsmassan	22
	<i>TALEN-inducerad mutation gör ris bakterieresistent</i>	
	<i>Skräddarsydda nukleaser för sockerbetsförädling</i>	
	<i>ZFN-baserad genterapi</i>	
	<i>Riktade förändringar i zebrafiskens arvs massa</i>	
6.2	Andra nya tekniker	24
7	Virus	25
	<i>Omdiskuterade artiklar om fågelinfluensaviruset publicerade</i>	
	<i>Influensavirus kapar kroppens genreglering</i>	
	<i>Gen bakom känslighet för virus identifierad</i>	
	<i>Marburgvirus tystar ner immunförsvaret</i>	
8	Stamceller	27
	<i>Nobelpris till inducerade pluripotenta stamceller</i>	
	<i>Stamceller effektiva mot ögonsjukdom</i>	
	<i>Stamceller kan reparera hornhinnan</i>	
	<i>Odlade näthinneceller</i>	
	<i>Hudceller blir nervceller</i>	
	<i>Humana embryonala stamceller reparerar marsvinshjärta</i>	

9	Biobanker <i>En guldgruva för forskningen</i> <i>Konferenser tar upp aktuella frågor</i> <i>Exempel på pågående studier</i> <i>Inte bara människor</i>	29
10	Evolution <i>Virus borde vara med i livets träd</i> <i>Apors genom ger information om människans evolution</i> <i>Denisovamänniskans genom kartlagt</i>	31
11	Genetiskt modifierade djur	32
	11.1 Modifierade insekter <i>Förstärkning av myggans parasitbekämpningssystem</i> <i>Genmodifierade myggor kan inte överföra malariaparasiten</i> <i>Genmodifierade bakterier hämmar malariaparasiten</i> <i>Fältförsök med modifierade Aedes-myggor</i> <i>Växtskadegörare modifierad</i>	32
	11.2 Andra modifierade djur <i>Kor som producerar laktosfri mjölk</i> <i>Modifierade silkesmaskar gör spindeltråd</i>	33
12	Växter	34
	12.1 Växtskadegörare <i>Bakterien Bacillus thuringensis och Bt-grödor</i> <i>Skadegörares naturliga fiender ökar i antal när Bt-bomull odlas</i> <i>Studier av Bt-bomull i Indien</i> <i>Forskare lurar kålmalen att lägga sina ägg på tobak</i> <i>Flera genkopior gör sojabönan nematodresistent</i>	34
	12.2 Fettsyror för hälsa och industri <i>Produktion av omega-3-fettsyra i fröolja</i> <i>Modifierad färgtistel producerar höga halter av omega-6-fettsyra</i> <i>Höga halter av industriråvara i modifierad oljekål</i>	36
	12.3 Modifieringar för effektivare fosforanvändning <i>Fosfit istället för fosfat konkurrerar ut ogräsen</i> <i>Bättre rotsystem ger högre skörd</i>	37

12.4	<p>Variation och evolution</p> <p><i>Omfattande variation i nybildad art</i></p> <p><i>Forskare fångar pågående evolution i backtrav</i></p> <p><i>Stora genetiska skillnader mellan blad och rot</i></p>	38
12.5	<p>Kartlagda växt-, svamp och alggenom</p> <p><i>Melon (<i>Cucumis melo</i>)</i></p> <p><i>Vattenmelon (<i>Citrullus lanatus</i>)</i></p> <p><i>Banan (<i>Musa spp.</i>)</i></p> <p><i>Korn (<i>Hordeum vulgare</i>)</i></p> <p><i>Kinesiskt plommon (<i>Prunus mume</i>)</i></p> <p><i>Övriga genomkartläggningar</i></p>	40
12.6	<p>Läkemedelsproduktion i växter och alger</p> <p><i>Växtproducerat läkemedel godkänns i USA</i></p> <p><i>Modifierade alger producerar cancermedicin</i></p> <p><i>Läkemedelsproducerande tomater</i></p>	41
12.7	<p>Fransk studie orsakar turbulens</p>	42
12.8	<p>Global odling av genetiskt modifierade växter</p>	43
12.9	<p>Övrigt</p> <p><i>Ätbara delar utan växtgift</i></p> <p><i>Varför blodapelsiner är röda</i></p> <p><i>Gran som sätter kottar redan som ettåring</i></p> <p><i>Ny metod identifierar svårångade egenskaper</i></p> <p><i>Samband mellan tomaters mognad, färg och smak</i></p> <p><i>Tomater och jordgubbar med högre C-vitaminhalt</i></p> <p><i>Sockerbetans blomningsgen identifierad</i></p> <p><i>Långtidsstudier av genetiskt modifierade grödor</i></p> <p><i>Förslag till ändring av honungsdirektivet</i></p>	44
	<p>Referenser</p>	47

1 Den genetiska revolutionen

I samband med Nobelveckan bjöds för första gången forskare och allmänhet in till ett symposium om aktuell forskning. Årets ämne var ”Den genetiska revolutionen och dess påverkan på samhället”. Internationella spetsforskare, bland annat en del nobelpristagare som James Watson, en av forskarna som beskrev DNA-strukturen, deltog.

Eric Lander från Broad Institutet i Boston, USA, öppnade symposiet med en föreläsning om den genetiska revolutionen. Eric Lander är en av forskarna som ledde det humana genom-projektet, som under 1990-talet tog sig an den första genetiska kartläggningen av ett humant genom. Hans föreläsning sammanfattade inte bara utvecklingen inom genetiken utan förmedlade även hur vetenskapliga upptäckter kan påverka samhället.

Han delar in utvecklingen i fem faser, eller som han själv uttrycker det, i fem svängar av DNA-spiralen:

1. Livets gåta
2. Att knäcka den genetiska koden
3. Användning av rekombinant DNA
4. Storskalig genomik
5. Framtiden

För 60 år sedan fastställdes strukturen av vårt genetiska material, DNA, av forskarna James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins och Rosalind Franklin. Watson, Crick och Wilkins belönades 1962 med nobelpriset för sina upptäckter. Rosalind Franklin hade då avlidit på grund av att hon exponerats för röntgenstrålning under sitt experimentella arbete.

Sedan dess har utvecklingen av DNA-tekniken gått i en rasande fart och kan liknas vid datorernas utveckling som har gått från stora och komplicerade maskiner till små, prisvärda och konsumentvänliga apparater. Medan sekvensbestämning av DNA en gång i tiden var en dyr och mödosam process är det nu möjligt att kartlägga människans arvs massa inom några dagar till kostnaden av några tusen dollar. Eric Lander påpekade att 2000-talet är informationens århundrande där vi kommer att lära oss allt mer om genetik och dess betydelse för vår hälsa.

Den första svängen av DNA-spiralen: Livets gåta

På 1800-talet var livet och hur information överförs från en generation till nästa ett mysterium. Det kunde inte förklaras med kemins eller fysikens lagar, det måste finnas ett annat system för hur levande organismer överför information. Munken Gregor Mendel studerade växter som avviker, mutanter, och förstod att det fanns ”partiklar” bakom ärftligheten. Han kunde även visa att ”partiklarna” följer vissa lagar och la därmed grunden för genetiken.

Kemi och genetik uppfattades länge som två skilda områden som inte hade några gemensamma beröringspunkter. På 1900-talet började man inse att det fanns ett samband och att genetik och biokemi kompletterar varandra. 1940 upptäcktes det till exempel att vissa mutanter av jäst inte kan utföra vissa kemiska reaktioner. Biokemisterna lyckades rena fram de komponenter som är viktiga för ärftligheten och kom fram till att molekylerna bakom ärftlighet är DNA. Med den och liknande upptäckter kom insikten att man måste förstå strukturen av DNA för att lära sig mer om dess funktion.

När strukturen fastställdes visade det sig att DNA är uppbyggt som en dubbelsträng av fyra nukleotider. I varje nukleotid finns en av de fyra kvävebaserna adenin (A), guanin (G), cytosin (C) eller tymin (T). Nukleotiderna binder till varandra via kvävebaserna och bildar så kallade baspar. A binder till T och C till G.

Watson och Crick publicerade sina fynd i den vetenskapliga tidskriften Nature 1953. Frågan hur den genetiska informationen lagras och kopieras hade fått ett svar, gåtan bakom livet var avslöjad.

Andra svängen av DNA-spiralen: Den genetiska koden

Man förstod tidigt att DNA kopierar sig själv. Men hur blir DNA till proteiner? Man kom fram till att DNA översätts till en mellanform, mRNA, som fungerar som en mall för protein-syntesen. Genom en rad experiment kom man sedan fram till att tre nukleotider i mRNA-sekvensen bildar en så kallad kodon och att en kodon motsvarar en aminosyra. Ihopsatta aminosyror bildar ett protein. Det finns 64 möjliga kodoner som står för de 20 aminosyrorna samt för start och stopp av översättning från mRNA till protein. Den genetiska koden var knäckt och verkar ha överlevt utan egentliga förändringar under evolutionens gång.

Det var dock fortfarande inte möjligt att läsa av den genetiska koden (den processen som numera kallas för sekvensering). Det enda som var möjligt på den tiden var att tillverka syntetisk RNA och låta en cell översätta det till ett protein.

Tredje svängen av DNA-spiralen: Rekombinant DNA

Alla gener har samma biokemiska egenskaper och kan därför inte isoleras på samma sätt som proteiner. För att lära sig mer om generna i en cell eller i en organism använde man istället allt genetiskt material och slog sönder det i små bitar. DNA-bitarna flyttades sedan över till vektorer (bärrmolekyler) för att skapa ett bibliotek över DNA:t från den cell eller organism man ville studera. Vektorer är cirkulära DNA-molekyler som används för att flytta genetiskt material till en cell där det kan kopieras. Oftast används bakterier för att mångfaldiga DNA eftersom de växer snabbt och kan odlas på ett storskaligt och kostnadseffektivt sätt.

Man kan sedan rena fram vektorerna i stora mängder för sekvensering av DNA-bitarna. Rekombinant DNA-teknik kan även användas för att uttrycka en gen och därmed tillverka det protein genen kodar för.

För att kunna läsa av DNA utnyttjade man cellens egna enzymer – man renade fram de molekyler som behövs för den ”naturliga” DNA-kopieringen. Därmed utvecklades de första metoderna för DNA-sekvensering. Det var en mödosam och kostsam process, att läsa 200 nukleotider av den genetiska koden tog ungefär en vecka men utvecklingen la grunden för den moderna sekvenseringsteknologin. Man la även grunden för bioteknologin genom att utveckla tekniker för framställning av proteiner med hjälp av vektorer.

Fjärde svängen av DNA-spiralen: Genomik

Tekniken som hade utvecklats fungerade så länge man visste vilken gen man letade efter. Ett exempel är diabetes där man hade förstått att insulin är viktigt och därmed kunde leta efter genen för insulin. Men för de allra flesta sjukdomar visste man inte vilken gen som låg bakom. Många sjukdomar beror dessutom på en kombination av genetiska mutationer. Det behövdes ett systematiskt tillvägagångssätt för att förstå vilka genförändringar som ligger bakom vilka sjukdomar. Det gällde både ärftliga sjukdomar och sådana där genetiska mutationer i arvsmassan uppstått under individens liv, så kallade *de novo* eller förvärvade mutationer.

Ett exempel är processen för att förstå cancer och vilka genetiska mutationer som ligger bakom. Man började med genetisk kartläggning av familjer och populationer och jämförde DNA från normal vävnad med DNA från tumörvävnad. Det var inget lätt arbete och återigen förstod man att strukturen, den här gången av hela genomet, är mycket viktigt för att kunna lära sig mer. Det som behövdes nu var en karta över det humana genomet.

För att kunna kartlägga den mänskliga arvsmassan använde man sig av olika tekniker som resulterade i bitar av DNA-sekvenser. Dessa snuttar av DNA sattes sedan ihop för att bilda en komplett karta över det humana genomet. En viktig aspekt i arbetet var att informationen skulle vara fritt tillgänglig för forskare världen över. Nya metoder utvecklades för att kunna sekvensera och skynda på processen att sekvensbestämma alla de tre miljarder baspar som det humana genomet består av.

Det tog tio år att kartlägga det första humana genomet. Forskare från sex länder var inblandade. Det första utkastet publicerades 2001. Målet var från början att publicera senast i april 2003 för att hylla 50-årsdagen av Watsons och Cricks publikation av DNA-strukturen.¹

Tio år efter kartläggningen

Utmaningen efter kartläggningen av det humana genomet var – och är fortfarande – att tolka informationen. Under den senaste 10-årsperioden har ytterligare information samlats in då den genetiska variationen bland människor kartlagts. Dessutom har arvsmassan hos olika djur, växter och mikroorganismer sekvensbestämts. Allt detta har varit möjligt tack vare en snabb teknikutveckling. Kostnaden för en sekvensbestämning har sjunkit dramatiskt med en faktor av en miljon. Kartläggningen av det första humana genomet kostade ungefär tre miljarder dollar, numera är kostnaden mellan 3000 och 5000 dollar. Enligt många företag är det som kallas för 1000-dollargenomet inom räckhåll.

Analys av DNA-sekvensen har visat att människor har ungefär 22 000 gener som kodar för proteiner och miljontals reglerande element som styr om, när och hur generna översätts till proteiner. Man har också förstått att RNA kan ha reglerande funktioner. Dessutom visade det sig att de sekvenser som är de mest bevarade genom evolutionen är de som reglerar genuttryck, inte generna själva.

På 1980-talet kände man till ungefär 20 genmutationer som låg bakom ungefär lika många sjukdomar. Numera känner vi till den genetiska orsaken till 1700 av ungefär 3500 monogenetiska sjukdomar, det vill säga sjukdomar där mutationer i en gen räcker för att sjukdom ska uppstå. I de fall där fler genetiska förändringar krävs (polygenetiska sjukdomar) har vår kunskap om de bakomliggande genetiska orsakerna ökat dramatiskt.

Systematiska analyser av vilka genförändringar som uppstår vid uppkomsten och spridningen av cancer har lett till en ökad förståelse av biologin bakom sjukdomsutvecklingen. Man har även förstått att det inte bara handlar om så kallade klassiska cancergener utan att även gener som påverkar reglering av genuttryck är inblandade. Dessa fynd öppnar för utveckling av nya och mer specifika läkemedel och behandlingar som kan individanpassas. (Läs mer om detta i avsnitt 1.4 Individanpassad medicin).

Enligt Eric Lander har vi mycket kvar att lära, vi förstår fortfarande inte den molekylära orsaken bakom många sjukdomar. Ett till decennium eller mer återstår för att fylla kunskapsluckorna och nå det ultimata målet: att kartläggningen av det humana genomet och kunskap om den genetiska informationen kommer människans hälsa till gagn.

Femte svängen av DNA-spiralen: Framtiden

Inom den närmaste framtiden blir det viktigt att sätta ihop alla fragment av information till en global kunskapsresurs som är tillgänglig för alla forskare samtidigt som den personliga integriteten respekteras och bevaras.

Vi kommer att förstå allt mer om biologiska mekanismer, därefter måste vi ta steget till att använda kunskapen för att utveckla nya läkemedel och bättre behandlingar. Enligt Lander behövs det en lika stor insats för att omsätta informationen till kunskap som det behövdes för att kartlägga det humana genomet. Lander menar att det som nu bitvis verkar som en omöjlig uppgift kommer att lösas av en ny generation forskare med hjälp av kreativ (och bitvis galen) problemlösning.

Han poängterade också att medan vi har lärt oss att läsa DNA måste vi nu bli bättre på att skriva DNA. Några syntetiska organismer har tagits fram under de senaste åren men det finns fler, ännu utforskade möjligheter.

Rekombinant insulin firar 30 år

I november 2012 var det 30 år sedan USAs livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) godkände den första produkten som framställts av en genetiskt modifierad organism (GMO). Det rör sig om insulin som produceras av modifierade bakterier.

Insulinet upptäcktes av kanadensarna Frederick Banting och Charles Best och 1922 genomfördes det första försöket på människa. Det föll väl ut och ledde till att Banting året därpå tilldelades Nobels pris i fysiologi eller medicin. Innan insulinets upptäckt var diabetes en dödlig sjukdom.

Under lång tid producerades insulinet från bukspottkörtlar av framför allt gris. Grisens insulin är dock något annorlunda än människans och behovet av djur kan leda till brist på insulin. År 1973 lyckades forskare för första gången genetiskt modifiera en bakterie. Denna kunskap ledde fram till dagens insulin som produceras av mikroorganismer som modifierats med en human insulingen.

1.1 Encode - en uppslagsbok över människans arvs massa

Endast 1,5 procent av det mänskliga DNA:t utgör våra drygt 22 000 proteinkodande gener. Resten kallades länge för ”skräp-DNA” eftersom ingen visste vilken funktion det fyllde. Men det blev så småningom allt tydligare att inte bara själva generna är viktiga utan även element som reglerar genernas aktivitet. Tidigare studier antydde att den reglerande aktiviteten ligger i ”skräp-DNA:t” som därmed fick en mycket viktig funktion.

Konsortiet Encode (Encyclopedia of DNA elements) har som målsättning att skapa en uppslagsbok över funktionella element i vår arvs massa för att underlätta studier av gener och deras funktion. Encode initierades 2003 av amerikanska National Human Genome Research Institute. All data finns tillgänglig i en öppen databas.

I september 2012 publicerades omfattande resultat från projektet i 30 vetenskapliga artiklar i tidskrifterna Nature, Genome Research och Genome Biology. Encode har utnämnts till ett av de tio viktigaste vetenskapliga genombrotten under 2012 av de vetenskapliga tidskrifterna Nature och Science.²

Totalt 1649 experiment i upp till 147 celltyper beskriver funktionella element i genomet som påverkar människans utveckling och funktion. En viktig slutsats är att de sekvenser som inte ger upphov till ett protein har mycket större betydelse för genernas funktion än man tidigare trott. Minst 80 procent av genomet är biologiskt aktivt, ungefär 60 procent översätts från DNA till funktionella RNA-molekyler. Det uppskattas att upp till 20 procent av dessa RNA-molekyler kan vara direkt inblandade i genregleringen.

Encode-forskarna har också samlat in data om så kallade epigenetiska förändringar, det vill säga förändringar som inte rör själva sekvensen av A, T, G och C. Exempel på sådana förändringar är att kemiska grupper binder till DNA och kemisk modifiering av histoner. Histoner är proteiner som DNA-strängen är upplindad kring. Man har tidigare antagit att epigenetiska förändringar styr interaktionen mellan DNA och de faktorer som initierar genuttryck. De nya forskningsrönen ger stöd för det antagandet. (Läs mer i avsnitt 3 Epigenetik)

Utmaningen består i att använda resultaten som Encode har genererat på bästa sätt för att öka vår kunskap om genreglering. Åter igen handlar det om att översätta data till kunskap.

1.2 Genetisk variation

Mutation är variation. Mutation betyder förändring och genetiska mutationer kan anta många former. Det finns små punktmutationer, där ett baspar ändras till ett annat (till exempel A-T till G-C), och det finns större förändringar, som antingen helt avlägsnar ett antal baspar (deletion) eller tillfogar nya (insertion). Delar av kromosomernas DNA kan också vändas om så att en sekvens hamnar i bakvänd ordningsföljd (inversion).

När genetiska mutationer påverkar organismen, beror det på att de på ett eller annat sätt förändrar våra proteiner eller produktionen av dessa. En punktmutation kan leda till att en aminosyra byts ut i ett protein. Detta kan i sin tur leda till att proteinet formas på ett annat sätt och göra det mer eller mindre effektivt för de uppgifter det utför. En enstaka mutation i ett baspar kan även leda till att proteinsyntesen avstannar i förtid med resultatet att inget funktionellt protein produceras. Mutationer i de DNA-regioner som inte innehåller några protein-kodande gener kan leda till att det bildas mer eller mindre protein. Detta eftersom det finns element som reglerar proteinproduktionen i dessa regioner av arvsmassan.

Samtliga förändringar kan få fysiologiska effekter, som i några fall är till gagn, men som i andra är skadliga eller rent av katastrofala. Mutationer uppstår hela tiden på grund av skador på arvsmassan eller fel vid kopieringen av DNA, och de mutationer som förs vidare till nästa generation kan antingen sprida sig i populationen eller försvinna igen. De är så att säga evolutionens bränsle.

Genom att identifiera genetiska förändringar som ligger bakom en sjukdom kan man dels få en insikt i sjukdomsprocessen och grundläggande biologiska processer, dels kan man utnyttja kunskapen för att utveckla läkemedel och diagnoser.

1000-genomprojektet kartlägger genetisk variation mellan människor

För fem år sedan startades ett internationellt samarbete för att kartlägga arvsmassan hos 1000 människor i syfte att enklare kunna avgöra vilka genetiska förändringar som bidrar till sjukdom. I november 2012 presenterades resultaten av kartläggningen av 1092 individer från 14 länder. Datan från analysen är fritt tillgänglig för forskare över hela världen.

Analysen visar att de mer sällsynta genetiska varianterna finns samlade inom samma geografiska område. Det beror troligen på genförändringar som har inträffat ganska nyligen och inte hunnit sprida sig så långt.

I nästa fas av projektet ska ytterligare 1500 genom sekvensbestämmas. Syftet är att inkludera alla delar av världen. I kombination med andra projekt som till exempel Encode bidrar projektet till ökad kunskap om de genetiska faktorerna bakom olika sjukdomar.³ (Läs mer under avsnitt 1.1 Encode)

Genetisk variation i samma individ

Det sägs att alla celler i samma individ bär på exakt samma arvs massa. Det som skiljer är vilka gener som uttrycks. En ny studie visar att genetisk variation även förekommer inom samma individ. Dessa uppkommer på grund av omflyttningar av det genetiska materialet. Hudceller som har utsatts för mycket solljus kan till exempel bära på genetiska förändringar som innebär en snabbare celltillväxt.

Fyndet är av vikt i olika sammanhang. Vid sjukdom kan det vara av betydelse vilken vävnad man väljer för att jämföra frisk med sjuk eller skadad vävnad. Vid etablering av så kallade inducerade pluripotenta stamceller är det också viktigt vilken vävnad som väljs som utgångsmaterial.⁴ (Läs mer i avsnitt 8 Stamceller)

Skadliga mutationer nya för mänskligheten

En amerikansk studie har kartlagt den genetiska variationen bland 6500 individer av europeiskt-amerikanskt och afrikanskt-amerikanskt ursprung. Resultaten visar att över 70 procent av mutationerna har uppstått under de senaste 5000 - 10 000 åren. De mutationer som orsakar olika sjukdomar är vanligast bland amerikaner med europeiskt ursprung.

Den bakomliggande orsaken kan vara att de människor som lämnade Afrika för att sprida sig över jorden var förhållandevis få och de som stannade kvar var fler. När en mutation uppstår i en liten befolkningsgrupp ärver förhållandevis fler individer i nästa generation mutationen. På så sätt kan även en relativt ny mutation få fäste i en större andel av befolkningen.⁵

Fler mutationer i äldre fäders spermier

Isländska forskare har studerat hur antalet mutationer hos ett barn påverkas av pappans ålder när barnet blev till. Den genetiska informationen av 78 grupper (mamma, pappa och barn) där barnet hade diagnosticerats med autism eller schizofreni jämfördes med information från 1800 slumpvis valda islänningar.

Spermierna bildas hela tiden, ju äldre pappan blir desto fler celldelningar har skett och därmed ökar också sannolikheten för genetiska förändringar. Resultaten visar att barnen ärver ungefär fyra gånger så mycket mutationer från sin pappa än från sin mamma och att faderns ålder avgör hur många mutationer som förs vidare. En 20-årig pappa för i genomsnitt ungefär 25 enstaka DNA-förändringar vidare medan en 40-årig pappa för vidare ungefär 60 förändringar.⁶

Nyupptäckta genvarianter skyddar mot malaria

Malaria skördar varje år ungefär en miljon människors liv, de flesta är barn under fem år. Vissa människor är dock mindre känsliga för sjukdomen. Forskare jämförde den genetiska informationen från människor som verkar ha ett skydd mot sjukdomen med sådana som är känsliga i en associationsstudie över hela genom (så kallad GWAS).

De kunde identifiera två nya genvarianter som skyddar mot allvarliga former av sjukdomen. Den ena förändringen påverkar hur parasiten utvecklas i människans röda blodceller (som är värd för parasiten), den andra hur parasiten fastnar i blodkärlen. Upptäckten av dessa genvarianter ökar inte bara förståelsen för varför vissa människor är mindre känsliga mot malaria utan erbjuder även attraktiva mål för läkemedelsutveckling.⁷

1.3 Sjukdomsgenetik

Genetiken bakom autistiska sjukdomar

Autistiska sjukdomar kan vara ärftliga och forskare har nu undersökt vad som skiljer friska och sjuka syskon åt. De har kommit fram till att det rör sig om skillnader i så kallad kopietalsvariation. Det innebär att vissa DNA-sekvenser förekommer i olika antal upprepningar i olika individer. Den genetiska skillnaden mellan syskon där den ena har en autistisk sjukdom och den andra inte är kopietalsvariationen i de genetiska regioner som är kopplade till sjukdomen.⁸

Nya mutationer ligger bakom autistiska sjukdomar och schizofreni

En annan orsak till autistiska sjukdomar kan vara punktmutationer som har uppstått i den enstaka individen. Med punktmutation menas att ett enda baspar förändras. Man har länge misstänkt att sjukdomar som autism och schizofreni beror på fler faktorer än familjehistorik eftersom drabbade individer ofta har friska syskon och föräldrar.

Helgenomsekvensering av hela familjer visar att sjukdomarna kan bero på så kallade *de novo* mutationer, alltså genförändringar som har uppstått i den sjukes gener. Ofta handlar det om flera punktmutationer istället för kopietalsvariation som i studien ovan. Studierna pekar på att det kan finnas olika typer av genetiska förändringar bakom sjukdomar som autism och schizofreni.

Genom att undersöka DNA-sekvensen i närheten av *de novo* mutationer har forskarna bakom en av studierna⁹ kommit fram till att förändringarna beror på att DNA:t i dessa regioner har en inbyggd hög mutationshastighet. De spekulerar att så kallade mutationsregioner kan spela en betydande roll i att skapa genetisk variation och även i att orsaka sjukdom i största allmänhet.¹⁰

Genförändring som biomarkör för autistiska sjukdomar

För att kunna diagnosticera och behandla sjukdomar rätt är biomarkörer av stort värde. En biomarkör återspeglar ett biologiskt tillstånd, till exempel en fysiologisk förändring på grund av sjukdom eller extern påverkan. Ett sådant exempel är proteinet PSA (proteinspecifikt antigen) som är en indikator för prostatacancer där man med hjälp av ett enkelt blodprov kan fastställa sjukdomsorsaken.

Svenska forskare har upptäckt ett protein som potentiellt kan användas som biomarkör för att diagnosticera autism. Forskarna använde sig av blodplasma från autistiska barn för att undersöka vilka proteiner eller andra ämnen som fanns i de sjuka barnens blod jämfört med friska barn. De hittade ett protein (Complement factor C3) och hoppas att detta fynd kan leda till ett tillförlitligt blodbaserat test som underlättar diagnosen av drabbade individer.¹¹

Exponering för solljus ökar mutationer som leder till hudcancer

För att få veta exakt vilka mutationer som orsakar den hudcancer som kallas för melanom har forskare i USA kartlagt den genetiska informationen av tumörmaterial från 25 patienter med denna cancerform. När de jämförde sina resultat med den genetiska informationen från frisk hudvävnad, kunde de se att en gen, som kallas för *PREX2*, var muterad i elva fall och att det i nio fall skett omflyttningar av det genetiska materialet nära denna gen. Detta resulterade i ett begränsat uttryck av en annan gen som förhindrar cancer.

Dessutom verkar det som om exponering för solljus ökar antalet mutationer i själva tumören. Den genetiska analysen visade att tumörer från delar av kroppen som regelbundet exponeras för solljus har 10-20 gånger fler mutationer. Enligt forskarna kan detta vara en del av förklaringen till varför människor som solar mycket drabbas av hudcancer melanom i större utsträckning.¹²

Mutation som förebygger Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom beror på en ansamling av så kallad plack i hjärnan. Placken leder till att nervcellernas utskott och dess kontaktpunkter med andra celler förtvinar, till slut dör hela nervcellen. Placken består av det skadliga proteinet beta-amyloid som är en produkt av en gen som kallas för *APP*. Efter det att genen översatts till mRNA klipps det i mindre bitar (så kallad splitsning) innan det översätts till protein. Vissa genetiska förändringar av *APP*-genen leder till en felaktig splitsning och har kopplats till uppkomsten av beta-amyloid.

Nu har isländska forskare hittat en mutation som istället förebygger Alzheimers sjukdom. Efter att ha analyserat data från helgenom-analyser av nästan 1800 islänningar hittade de förändringen som förhindrar att beta-amyloid bildas. Mutationen består av ett enda utbyte av ett baspar vid position 673 vilket förhindrar den felaktiga klippningen.

Ett läkemedelsföretag har testat att förstärka celler i odling med den muterade genen. Dessa celler är mindre benägna att bilda den typen av plack som anses vara orsaken till sjukdomen.¹³

Nya rön om hjärntumörer hos barn

Hjärntumörer uppkommer oftast på grund av slumpvisa förändringar i våra gener. En gen som ofta förändras och finns i flera kopior i vissa barnhjärntumörer är cancergenen *MYCN*. Man har tidigare antagit att patienter med flera kopior av denna gen bör få samma typ av behandling som patienter där sjukdomen beror på andra förändringar, men nu visar nya forskningsrön att så inte är fallet.

En forskargrupp vid Uppsala universitet har i samarbete med ett amerikanskt forskarteam jämfört stamceller från olika delar av hjärnan med tumörceller i över 100 patienter. Det visade sig att tumörcellens ursprung, alltså vilken del av hjärnan den kom ifrån, var minst lika viktigt för tumörens utveckling som den genetiska förändringen i sig. Dessutom visade det sig att tidpunkten för mutationen, till exempel fosterstadiet eller efter födseln, spelar roll.

Forskarna utförde sedan experiment i petriskålar där de förde in genen *MYCN* i stamceller från olika regioner av hjärnan. Dessa celler utvecklades till tumörceller men svarade olika effektivt på behandling.

Noggranna undersökningar av tumörcellerna visade att de har ett proteinuttryck som talar om vilken region i hjärnan de kommer ifrån. Därmed kan tumörcellens ursprung relativt enkelt bestämmas. I framtiden kan detta avgöra vilken behandling patienterna får och förhoppningsvis leda till en högre överlevnad och färre biverkningar av behandlingen.¹⁴

Nya rön om genetiken bakom bröstcancer

Tidigare studier har visat att bröstcancer kan delas upp i olika kategorier beroende på vilka gener som uttrycks vilket i sin tur kan avgöra hur den enskilde patienten svarar på behandling. I praktiken har detta lett till tester för att avgöra om en patient bör behandlas med kemoterapi eller inte.

Fem nya studier i den vetenskapliga tidskriften Nature avslöjar mer om genetiken bakom sjukdomen och pekar på sjukdomens genetiska mångfald. Resultaten kan vara en grund för mer specifika diagnoser och mer anpassade behandlingar.

I en av studierna,¹⁵ en analys av hela arvsmassan från 100 patienter med bröstcancer, fokuserade forskarna på att identifiera så kallade driver-mutationer. Driver-mutationer är förvärvade genförändringar i cancergener som driver utvecklingen av cancer framåt. I studien hittades 40 driver-mutationer i cancergener, dessutom upptäcktes nio hittills okända cancergener. Utöver det verkar det som om driver-mutationer kan finnas i olika kombinationer vilket ytterligare ökar den genetiska mångfalden av bröstcancer. Enligt en av forskarna bakom studien kan bröstcancer orsakas av mer än 70 olika kombinationer av mutationer. Även om bilden har blivit mer komplicerad pekar forskarna på möjligheterna att utveckla nya behandlingsmetoder och tester för att avgöra vilken behandling en specifik patient borde få.

Tidskriften Nature betonar också att den här typen av analyser inte hade varit möjliga utan den moderna sekvenseringsteknologin.¹⁶

Neurofibromatos innebär högre risk att utveckla bröstcancer

Neurofibromatos är en sjukdom där tumörer bildas genom förtjockning av nerverna. Sjukdomen är ärftlig och genen bakom sjukdomen är *NF1*. Nu har forskare observerat att kvinnor som har drabbats av sjukdomen även löper större risk att utveckla bröstcancer. Bakom detta ligger samma mutation av *NF1*. Forskarna föreslår en tidigare mammografi-screening av dessa kvinnor.¹⁷

Gen bakom munhåle-, svalg- och strupcancer identifierad

Genom att studera en familj på 24 medlemmar där tio drabbats av munhåle-, svalg- och strupcancer har forskare kunnat identifiera en mutation i genen *ATR*. Detta tyder på att *ATR* har en generell roll i cancerutveckling i munhåla, svalg och strupe; forskarna hoppas på att en ökad förståelse kommer att leda till bättre möjligheter till behandling i framtiden.¹⁸

Genetiska förändringar bakom lungcancer

Två studier av lungcancer pekar på upptäckten av nya genmutationer och skillnader i dessa mutationer beroende på om patienten är rökare eller icke-rökare. I den första studien sekvensbestämde forskarna tumörernas arvs massa från patienter med adenocarcinom, som tillhör den vanligaste typen av lungcancer. Resultaten visade att mutationsfrekvensen var tio gånger högre i tumörer från rökare jämfört med icke-rökare. Dessutom upptäcktes skillnader i vilka gener som var förändrade och vilka mutationer som kan vara utlösande faktorer för sjukdomen. Förändringar i 54 gener var av sådan natur att de potentiellt skulle kunna behandlas med hjälp av redan existerande läkemedel.¹⁹

I den andra studien kunde forskare identifiera olika mönster av genförändringar i rökare jämfört med icke-rökare. De kunde även identifiera förändringar som tidigare inte kopplats till lungcancer.²⁰

1.4 Individanpassad medicin

Individanpassad medicin bygger på en individs genetiska information. Vid många sjukdomar som till exempel cancer kan de genetiska förändringar som ligger bakom sjukdomen variera mellan olika individer med samma diagnos. En konsekvens av detta kan vara att olika individer med samma sjukdomsdiagnos svarar olika på läkemedel och behandling.

Genom ökad kunskap om de genetiska förändringar som ligger bakom sjukdomen kan man anpassa behandlingen och förhoppningsvis bota fler. En mer skräddarsydd behandling skulle även kunna minska biverkningarna.

Individanpassad medicin kan även användas i förebyggande syfte. Genom att analysera individens risk att utveckla vissa sjukdomar kan man i ett tidigt skede sätta in förebyggande åtgärder eller regelbundna kontroller.

Individanpassad medicin är ännu i sin linda och det pågår en ständig diskussion om sjukvården är redo för det steget. Men det finns ett par exempel där individanpassad medicin redan tillämpas eller skulle vara en möjlighet.

Forskare analyserar sig själv och stoppar diabetes

I mars 2012 skapade Michael Snyder, forskare i Stanford, USA, stora rubriker när han publicerade resultaten av analysen av sin egen genetiska och metaboliska profil över en period av 14 månader. Forskaren hade under den perioden tagit blodprover på sig själv vid tjugo tillfällen och analyserat arvsmassan (genomik), vilka gener som uttrycktes (transkriptomik och proteomik) och vilka molekyler som fanns i blodet (metabolomik). Han kallar metoden för iPOP som står för ”integrative personal omics profile” (integrerad personlig omik-profil) eftersom den förenar genomik, transkriptomik, proteomik och metabolomik av en individ.

Redan den första analysen visade att Snyder hade anlag för diabetes typ II, en senare analys kunde fastställa utbrottet av sjukdomen. Efter sex månaders sträng diet och motion hade sjukdomen gått tillbaka.

Studien inkluderade bara en person (forskaren själv) vilket kan uppfattas som en svaghet. Styrkan är dock att kunna följa dynamiken och förändringar på grund av sjukdom som till exempel virusinfektioner. Det i sin tur kan avslöja nya sjukdomsmekanismer och generera mer kunskap om kroppens immunförsvar och stressrespons.

Snyder själv tror att hans tillvägagångssätt har ytterligare fördelar. Många faktorer, som till exempel sjukdomar, förändrar arvsmassan och då räcker det inte med att kartlägga arvsmassan en enda gång. Snyders studie genomfördes med hjälp av ett internationellt team på cirka 40 forskare.²¹

Norge satsar på cancer-gentester i sjukvården

Det norska konsortiet för cancergenomik kommer under en period av tre år att genomföra ett pilotprojekt där man sekvensbestämmer hela arvsmassan från tumörer från 1000 patienter. Utöver detta kommer man att analysera 3000 redan insamlade tumörprover.

Syftet är att få en bättre förståelse för genetiska förändringar i olika typer av cancer och hur dessa påverkar val av behandling. I en första fas av pilotprojektet ska forskarna sekvensera ungefär 1000 gener som ofta är förändrade i tumörer. Bland dessa finns det kandidater där läkemedel mot den förändrade versionen av genen redan är tillgängliga eller under utveckling.

Upptäckten av andra genetiska förändringar kan förutsäga om en patient kommer att utveckla resistens mot ett visst läkemedel. Så småningom ska hela arvsmassan av tumören sekvensbestämmas. Informationen kan sedan användas för att behandla patienten på bästa möjliga sätt och för att förse cancerforskare med data som kan avslöja mer om hur cancer uppstår och sprider sig.

I nästa fas av projektet ska en infrastruktur byggas för att de vetenskapliga fynden ska komma de 25 000 norska patienter som diagnosticeras med cancer varje år till gagn. Liknande projekt har initierats i bland annat Storbritannien, USA och Frankrike. Norge är det första land som använder sig av sekvenseringsmetoder istället för gentester.²²

Genetiska förändringar bakom sämre förlopp av blodcancer

Kronisk lymfatisk leukemi är en typ av blodcancer med mycket varierande prognos, vissa patienter blir mycket sjukare än andra. Forskare från bland annat Uppsala universitet har kommit fram till att mutationer i tre specifika gener avgör ett sämre förlopp av sjukdomen. Dessa mutationer skulle kunna användas för att förutsäga vilka patienter som behöver en tidigare behandling och så småningom skulle man kunna anpassa behandlingen för dessa patienter.²³

Förebygga sjukdom med hjälp av sekvensbestämning

Ett bra exempel på hur sekvensbestämning av individers genom kan förebygga sjukdom är en studie av en del av Amish-folket i Pennsylvania i USA. Forskarna använde sig av blodprover från familjer med genetiska sjukdomar för att bestämma vilka förändringar som låg bakom vissa sjukdomar som ännu saknar beteckning. En av sjukdomarna leder till exempel till näthinneavlossning med blindhet som konsekvens.

Genom genetisk analys kunde forskarna komma fram till att denna sjukdom beror på en mutation i en gen som kallas för *TUBGCP6*. Familjer med en historik av sjukdomen erbjöds sedan genetisk testning av sina nyfödda barn som, om den genetiska förändringen hittades, kunde behandlas i förebyggande syfte med näthinnetransplantation.

Forskarna bakom studien poängterar vikten av närheten och ett tätt samarbete mellan forskningslaboratoriet och sjukhuset för att ett sådant tillvägagångssätt ska kunna fungera.²⁴

2 Sekvensbestämning av hela genom

Teknikutvecklingen går hela tiden framåt och sekvensbestämning av genetiskt material blir allt billigare, snabbare och mer exakt. Dessutom behövs det mycket lite material, en bråkdel av det som användes för några årtionden sedan. Det är även möjligt att sekvensera mycket gammal DNA (Läs mer i avsnitt 10 Evolution).

Grisens arvsmassa kartlagd

I en stor internationell studie har grisens arvsmassa kartlagts. Forskare från Uppsala universitet och Sveriges lantbruksuniversitet har bidragit till studien genom att analysera de gener som haft störst betydelse under tamgrisens utveckling. De svenska forskarna har även kartlagt grisens uppsättning av virus vars arvsmassa har blivit en del av grisens, så kallade integrerade virus.

Resultaten visar att vildsvinet har sitt ursprung i Sydostasien för omkring 4 miljoner år sedan. Dessutom verkar det som om domesticeringen som startade för snart 10 000 år sedan har skett på flera oberoende platser tvärs över den europeiska och asiatiska landmassan. Det har också varit vanligt med inblandning av vildsvin hos domesticerade grisar, särskilt i Europa under den tidiga hushållningen med mer fritt gående djur.

Uppsalaforskarna har även kartlagt vilka delar av grisens arvsmassa som härstammar från infektioner med så kallade retrovirus. Gemensamt för olika retrovirus är att de behöver bli en del av värdcellens arvsmassa för att bilda nya virus. När en könscell infekteras finns risken att viruset nedärvs till värdorganismens avkomma. Retroviruset lämnar därmed spår i arvsmassan. Forskningsresultaten ger en ökad förståelse för hur retrovirus har spritt sig bland ryggradsdjuren under evolutionens gång.

Forskarna har även undersökt skillnaderna mellan vildsvin och tamgrisar för att hitta de gener som har haft störst betydelse för tamgrisens utveckling.²⁵

Flugsnapparens arvsmassa ger inblick i hur nya arter uppstår

Uppsalaforskare har kartlagt flugsnapparens arvsmassa och därefter sekvenserat hela genom hos ett 10-tal individer av vardera svartvit flugsnappare och halsbandsflugsnappare. De två arterna förekommer tillsammans på Öland och Gotland, där de ibland parar sig med varandra.

Forskarna har nu kunnat identifiera de regioner i flugsnapparens genom som mest påtagligt skiljer sig mellan arterna. Det visade sig att det rör sig om en eller några få regioner per kromosom och att dessa regioner sammanfaller med de kromosomdelar som är inblandade i celledelning och produktion av könsceller.

Det tyder alltså på att det är skilda kromosomstrukturer snarare än förändringar i enskilda gener som ligger bakom arternas separation. Forskarna tror att detta kan vara en generell mekanism för hur nya arter uppstår.²⁶

Jakens genom ger information om anpassning till syrefattig miljö

Jakar (*Bos grunniens*) lever i Tibet på höga höjder och har utvecklat anatomiska och fysiologiska egenskaper för att anpassa sig till den syrefattiga miljön. Till exempel har de stora lungor och ett stort hjärta samt en högre ämnesomsättning.

Nu har jakens arvs massa kartlagts och genom jämförelse med nötboskap (*Bos taurus*), som lever i samma område men inte på lika höga höjder, har genfamiljer som är involverade i anpassning till miljön identifierats.²⁷

Ostronets genom avslöjar gener bakom stressrespons

Ett internationellt forskarteam har kartlagt ostronets arvs massa och gjort en del intressanta fynd. Ostronets arvs massa innehåller många upprepade sekvenser och element som kan flytta runt i arvs massan och därmed skapa genetisk variation. Dessutom identifierades många gener som uttrycks vid stress från miljön. En analys av vilka proteiner som uttrycks för uppbyggnaden av skalet visade att den processen är mycket mer komplicerad än man tidigare trott.²⁸

Ny metod för smartare analys av enskilda celler

Forskare vid bland annat Karolinska Institutet har tagit fram en metod som gör det möjligt att kartlägga genuttrycket, alltså vilka gener som är aktiva, i enskilda celler. Många kliniskt viktiga celler, till exempel cancerceller, finns i små mängder och analysen är därför efterfrågad.

Dessutom är det vanligt att en gen ger upphov till flera olika former av protein genom en process som kallas för splitsning. Man kan säga att råkopier av mRNA:t klipps och klistras ihop på olika sätt och det innebär att celler från samma vävnad i kroppen kan vara olika ur ett genetiskt perspektiv.

Med hjälp av den nya metoden, som kallas för Smart-Seq, kan man kartlägga vilka gener som är aktiva i enskilda celler. Metoden kommer bland annat att användas inom cancerforskningen för att studera vilka celltyper som ingår i en cancertumör i enskilda patienter. Det är också relevant att studera enskilda cancerceller som cirkulerar fritt i blodbanan eller kroppens lymfsystem, eftersom de sannolikt kommer att bilda metastaser.

I den aktuella studien har forskarna analyserat tumörceller i blodbanan hos en patient med återkommande malignt melanom, en aggressiv typ av hudcancer. Cancercellerna identifierades i ett vanligt blodprov. Därefter användes Smart-Seq för att analysera cellernas genuttryck. Det visade sig att cancercellerna hade aktiverat en mängd proteiner för att undkomma kroppens bevakningssystem och därmed kunna sprida sig i kroppen.

Metoden skulle kunna bidra till en bättre diagnos och därmed till en bättre behandling av cancerpatienter.²⁹

Helgenom-sekvensering av nyfödda

Många nyfödda som vårdas på neonatala intensivvårdsavdelningar bär på någon form av genetisk sjukdom. Ett sjukhus i USA har sekvensbestämt hela genomet av 3500 nyfödda och har därmed på ett tidigt stadium kunnat fastställa vilken sjukdom det handlar om. I vissa fall kunde behandling inledas direkt.

Tidigare har detta tillvägagångssätt ansetts vara för kostsamt. Genom utveckling av tekniken och en något förenklad analys av resultaten har man kunnat göra processen mer ekonomiskt försvarbar.³⁰

Helgenomanalys identifierar källa till multiresistent bakterie

En neonatal-avdelning vid ett sjukhus i Cambridge, England, plågades under flera månader av en multiresistent bakterie av typen methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*. Sekvensering av de isolerade bakterierna från olika patienter visade att alla fall var relaterade till varandra och ledde till att smittkällan kunde identifieras.³¹

Nanoteknologi – enklare och billigare sekvensbestämning

De flesta tekniker för att sekvensera DNA baseras på kopiering av DNA. Under kopieringsprocessen byggs markörer in för att kunna läsa av nukleotiderna i DNA-sekvensen. När en ny teknik som kallas för nanopor-sekvensering används behövs inte dessa förberedande kopieringssteg och därför skulle metoden kunna vara grunden för ännu snabbare och billigare sekvenseringsutrustning.

Nanoporerna, som är mycket små hål, ligger inbäddade i en tunn film som laddas med elektricitet. DNA:t som ska sekvensbestämmas vandrar genom porerna och de olika nukleotiderna förändrar sin laddning beroende på vilken nukleotid det är. Laddningen detekteras av en känslig elektronikutrustning och ”översätts” till nukleotiderna i sekvensen.

Principen har funnits ett tag, problemet har dock varit att DNA:t har vandrat alldeles för fort genom porerna. Amerikanska forskare har nu publicerat en studie där de har tillsatt ett protein som håller fast DNA:t i viss mån. Migreringen genom poren blir då långsammare och avläsningen av DNA-sekvensen mer korrekt.

Målet är att utveckla den nya sekvenseringstekniken så att tusentals nanoporer integreras i samma maskin. På så sätt skulle man kunna sekvensera ett helt genom inom femton minuter för en kostnad av under 1000 dollar.³²

3 Epigenetik

DNA kan modifieras, till exempel genom att kemiska grupper som metyl eller acetyl binder till DNA:t. Dessa förändringar fungerar som en av- och på-knapp för reglering av genuttryck. Förändringarna är dessutom reversibla och påverkas av en rad faktorer, bland annat miljö och kost. Ett av årets vetenskapliga genombrott var publikationerna inom Encode-projektet. (Läs mer i avsnitt 1.1 Encode-en uppslagsbok över människans arvs massa)

DNA förändras av motion

I vilken utsträckning gener transkriberas (översätts) till mRNA, mallen för hur ett protein ska se ut, regleras bland annat genom att kemiska grupper binder till DNA:t. Dessa modifieringar gör att DNA:t blir mer eller mindre tillgängligt för så kallade transkriptionsfaktorer som styr uttrycket av generna. På sätt och vis fungerar modifieringarna som en av- eller på-signal för generna.

En forskargrupp vid Karolinska Institutet har nu visat att DNA-modifieringar som består i att metylgrupper binder till DNA:t avlägsnas vid motion. Metylgrupperna förhindrar genuttryck och när de avlägsnas aktiveras gener som har betydelse för musklernas anpassning till fysisk aktivitet.³³

Rökning modifierar generna

I samband med en studie av 374 individer upptäckte forskare att de rökare som ingick i gruppen hade färre metyleringar i 20 olika regioner av sitt DNA jämfört med icke-rökare. Vidare analys av fynden ledde fram till att det handlade om fyra specifika gener som alla är inblandade i utveckling av lungcancer. Rökare hade färre metyleringar på dessa gener och därför var generna mer aktiva.³⁴

Minskad DNA-metylering kan leda till hudcancer

En annan studie beskriver hur förlust av metylgrupper kan leda till melanom. Forskarna lyckades att backa utvecklingen av hudcancer genom att introducera en katalysator som åter igen metylerade DNA:t. Tumörcellerna slutade dela sig. Fyndet är lovande för behandling av melanom.³⁵

Barndomstrauma lämnar spår i DNA:t

Forskare har upptäckt ett genetiskt anlag för att utveckla post-traumatiskt stressyndrom. Genom att analysera DNA:t från 200 individer som traumatiserats som barn hittade forskarna en förändring i genen *FKBP5*. Förändringen leder till en minskad metylering av genen vilket i sin tur innebär ett högre genuttryck och högre produktion av stresshormoner med psykisk sjukdom som följd.

Forskarna hoppas att upptäckten leder till nya behandlingar samt till en större medvetenhet om att skydda barn från att bli illa behandlade.³⁶

4 Gentester

Vi lär oss mer och mer om kopplingen mellan genetiska förändringar och sjukdomar. I vissa fall kan den kunskapen utnyttjas för att utveckla genetiska tester för att fastställa en sjukdom. Många företag erbjuder analys av gener för att öka kännedom om den personliga härstamningen och/eller anlag för sjukdomar. Faderskapstester är mycket populära bland aktörerna på internet.

Analys av foster-DNA

I juni 2012 publicerades en studie som beskriver hur ett fosters arvs massa kan analyseras långt innan födseln. Analysen utfördes på blod från den gravida mamman. Mammans blod innehåller nämligen DNA-fragment från fostret och forskare har nu utvecklat en metod för att skilja mellan mammans och fostrets DNA i blodet.

En liknande studie publicerades 2011. I den aktuella studien kunde forskarna både upptäcka ärvda och nya mutationer som uppkommit i fostrets arvs massa. För att säkerställa att analysen (som gjordes i graviditetsvecka 18) var korrekt sekvensbestämde forskarna DNA:t från navelsträngsblod efter förlossningen.

Enligt artikelförfattarna väcker tekniken en del etiska frågor, bland annat är det ännu så länge oklart hur resultaten av fostrets DNA-analys ska tolkas och hur de blivande föräldrarna hanterar informationen. Vissa forskare är också kritiska till att sekvensbestämma hela arvs massan av ett foster. Än så länge är kunskapen om vad informationen egentligen betyder för låg. I de fall där en familj har en historia av genetiska sjukdomar kan det vara klokare att testa enbart för dessa gener.³⁷

En rad företag har visat intresse för det nya testet.

Gentest för att förutsäga risken att utveckla autistiska sjukdomar

Australiensiska forskare har utvecklat ett test som förutsäger risken för att ett barn utvecklar en autistisk sjukdom. Enligt forskarna leder en tidig diagnos av sjukdomen till ett tidigare medvetande och eventuell behandling. Det kan vara av särskild hjälp för familjer som har en historik av autistiska sjukdomar.³⁸

Test för aggressiv prostatacancer

Genom att analysera generna i blodprov från 100 patienter med prostatacancer har forskare kunnat dela in patienterna i fyra grupper. En av grupperna hade en särskilt dålig överlevnadsprognos. Forskarna föreslår att det befintliga så kallade PSA-testet kompletteras med det nya gentestet för att tidigare kunna fastställa vilka patienter som lider av en aggressiv cancerform.³⁹

5 Genterapi

Genterapi i äggceller för att undvika sjukdomar som ärvs via mitokondrier

Det finns ett antal svåra men ganska ovanliga sjukdomar som beror på mutationer i mitokondriernas arvs massa. Mitokondrier är cellernas energifabriker, de har en egen uppsättning DNA och ärvs enbart från modern. Huvudelen av DNA:t finns i cellkärnan där de bildar kromosomerna.

Redan för ett antal år sedan utvecklades tekniker för att vid provrörsbefruktningar avlägsna det muterade DNA:t ur det befruktade ägget. Man kan ta ut cellkärnan med dess kromosomer ur moderns ägg och föra in den i en donerad äggcell som inte bär på några skadliga mutationer i mitokondrie-DNA:t och som saknar cellkärna. Alternativt kan man befrukta ägget innan överföringen av cellkärnan till det donerade ägget.

I Storbritannien ska myndigheten Human Fertilisation and Embryology Authority nu undersöka huruvida processen kan bli laglig. Samtidigt ger den brittiska stiftelsen Wellcome Trust ekonomiskt stöd för att utveckla tekniken genom kliniska prövningar.

Tekniken innebär att det måste finnas tillgång till friska äggceller från donatorer. En etisk debatt är, enligt artikelförfattarna, att vänta.⁴⁰

Genterapi på tub

Amerikanska forskare har kommit på ett nytt sätt att behandla hudcancer och andra hudsjukdomar med hjälp av genterapi. De skapade ett konjugat mellan nanopartiklar och inhiberande RNA-molekyler (siRNA). Detta kan appliceras direkt på huden, till exempel som en kräm.

Nanopartiklarna kan tränga igenom de olika hudlagren och levereras till de sjuka cellerna. Där kan muterade gener ”stängas av” med hjälp av det inhiberande RNA:t medan övriga gener inte påverkas alls. Den här metoden gör det möjligt att behandla hudcancer lokalt och man skulle kunna undvika oönskade biverkningar. Metoden har testats i cellkulturer, på möss och i modeller av mänsklig hud.⁴¹

Genterapi återställer hörseln i möss

Dålig hörsel eller dövhet kan bero på att de så kallade hårcellerna i innerörat inte fungerar. I vissa fall beror det på en förändring av genen *VGLUT3*. Nu har försök på möss visat att det går att introducera den ”friska” genvarianten. Mössen, som var genetiskt modifierade för att bära på den muterade varianten av *VGLUT3*, fick bättre hörsel efter behandlingen.

Eftersom samma genförändring finns hos människor så skulle en liknande behandlingsmetod kunna användas. Metoden användes dock på unga möss vilket kan tyda på en begränsning i användbarheten.⁴²

6 Nya tekniker för att förändra genom

Inom EU finns en gemensam lagstiftning som reglerar användningen av genetiskt modifierade organismer (GMO) bland annat direktiv 2001/18/EG om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och direktiv 2009/41/EG om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer.

Lagstiftningen är processbaserad, det vill säga det är tekniken som regleras, och de delar av direktiven som beskriver vad en GMO är har mer än 20 år på nacken. Under den perioden har utvecklingen inom det gentekniska området gått rasande fort. Detta har lett till att det i nuläget är oklart om vissa tekniker leder till en GMO som ska regleras eller inte. Åtta olika tekniker diskuteras för närvarande inom EU.⁴³

6.1 Riktade förändringar av arvsmassan

Designade proteiner eller proteinkomplex som kan skapa förändringar på en förutbestämd plats i arvsmassan har blivit allt vanligare inom forskning och utveckling. Det gäller så väl grundläggande som tillämpad forskning och en rad olika organismer används.⁴⁴

Det rör sig om framförallt tre typer, ZFN (zinkfingernukleaser), meganukleaser och TALENs (Transcription activator-like effector nucleases). Den gemensamma nämnaren är olika varianter av nukleaser (enzymer som klipper upp DNA) och de går därför under samlingsnamnet Site-Directed Nucleases (SDN).

SDN-teknikerna kan användas till att skapa riktade mutationer i arvsmassan, integrera en gen på en förutbestämd plats i genomet eller byta ut enstaka baspar i till exempel en sjukdoms gen. Tekniker där nukleaser används på detta sätt utsågs av den vetenskapliga tidskriften Nature Methods till årets metod 2011⁴⁵ och listas som ett av de tio stora genombrotten 2012 av tidskriften Science.⁴⁶

SDN-proteinerna kan levereras till en cell med hjälp av DNA som kodar för proteinerna eller i form av mellansteget mellan DNA och protein, mRNA. Det finns också exempel på att SDN-proteinet förts in direkt i cellen. Det sistnämnda tillvägagångssättet leder inte till en GMO som ska regleras enligt EU:s lagstiftning eftersom inga nukleinsyror används. Däremot är det oklart om teknikerna ska regleras eller inte om DNA eller RNA finns med under processen. Detta trots att nukleinsyror snabbt bryts ner (förutom i de fall där avsikten är att integrera genetiskt material) och det är proteinet som utför själva arbetet.

En av dessa SDN-tekniker (TALEN) har bara använts under några få år men har redan fått ett mycket stort genomslag i forskarvärlden. Under året har det publicerats artiklar där man i olika syften använt tekniken på allt från insekter och växter till däggdjur och stamceller. Dessutom pågår en mycket snabb utveckling för att på olika sätt effektivisera tekniken.⁴⁷

TALEN-inducerad mutation gör ris bakterieresistent

Bakterien *Xanthomonas oryzae* är en allvarlig växtskadegörare som orsakar bladfläcksjuka på ris. År 2008 fördes bakterien upp på USA:s jordbruksdepartements lista över organismer som kan tänkas användas vid terroristattacker. Forskare i USA som arbetar med bakterien menade dock att den skulle ha svårt att etablera sig i USA och att säkerheten är hög vid de laboratorier som arbetar med bakterien.⁴⁸

När bakterien infekterar riset utsöndrar den ett protein som binder till och aktiverar specifika gener i plantan. En av genprodukterna gör att socker leds bort från växtcellen och istället kommer de bakterier som infekterar växten till godo. I den växtgen som aktiveras finns ett särskilt avsnitt som bakterieproteinet binder till. Med hjälp av TALEN-tekniken har forskare avlägsnat delar av detta bindningsställe och bakterieproteinet kunde därmed inte aktivera risgenen. Detta resulterade i risplantor med resistens mot bakterien.⁴⁹

Skräddarsydda nukleaser för sockerbetsförädling

Franska Collectis är ett av de ledande företagen inom området nukleaser för riktad mutagenes. Dess USA-baserade dotterbolag Collectis Plant Science har under året ingått ett samarbete med belgiska SESVanderHave, ett ledande företag när det gäller utsäde av sockerbeta. Samarbetet går ut på att SESVanderHave får använda Collectis skräddarsydda meganukleaser för förädling av sockerbeta. Andra utsädesproducenter som använder Collectis teknik är BASF, Bayer Cropscience, DuPont, Limagrain och Monsanto.⁵⁰

ZFN-baserad genterapi

Ett annat användningsområde för SDN-teknikerna är inom genterapi. Inom detta område har ZFN-tekniken använts i cirka 10 år och tre lovande ZFN-baserade kliniska försök har genomförts.⁵¹

Standardmetoden när ZFN-baserad genterapi testas är att använda sig av virus som bärare av den genetiska informationen in i cellerna. Nu har forskare lyckats föra in proteinet direkt in i celler utan något mellansteg. Forskarna visade också hur systemet skulle kunna användas som terapi mot AIDS.

AIDS-viruset infekterar normalt T-cellerna (en typ av vita blodkroppar) via en receptor (mottagarprotein) som kallas CCR5. Avlägsnas receptorn blir T-cellerna resistenta mot HIV. I ett försök att bota leukemi fick en HIV-patient för ett antal år sedan stamceller från en donator vars båda CCR5-gener var muterade. Efter transplantationen blev patienten helt fri från symptom på AIDS. Mutationerna i donatorns CCR5-gener gjorde dem nämligen funktionsodugliga, det vill säga det bildades inget receptorprotein. Därmed kunde HIV inte binda till T-cellerna.⁵²

Det forskare nu gjort är att med hjälp av ZFN-protein skapa samma typ av mutation som fanns i stamcellsdonatorns CCR5-gener.⁵³

Riktade förändringar i zebrafiskens arvs massa

Zebrafisken (*Danio rerio*) används allt mer vid olika typer av grundläggande studier. Det rör sig om allt ifrån forskning kring ryggradsdjurens biologi till studier för att få mer kunskap om humana sjukdomar. Fördelarna med att använda zebrafisken som modellsystem är bland annat att den har transparenta ägg som befruktas utanför kroppen, att den har en kort reproduktiv cykel och att den växer snabbt. Det effektivaste sättet att lära sig mer om en gens funktion är att slå ut den specifika genen och därefter studera vad som händer. Riktade förändringar i zebrafiskens genom har dock länge varit en flaskhals.

I en artikel publicerad i den vetenskapliga tidskriften Nature beskriver forskare hur de med hjälp av TALEN-tekniken och med hög effektivitet skapat mutationer genom att förändra enstaka baspar på ett förutbestämt ställe i zebrafiskens arvs massa. Enligt forskarna öppnar detta för möjligheten att med hög precision förändra zebrafiskens genom och därmed göra den till en utmärkt modellorganism för att studera komplexa humana sjukdomar.⁵⁴

Forskare har även använt TALEN-tekniken för att slå ut specifika gener i gris med målet att ta fram djur som kan användas som modeller för humana sjukdomar. Bland annat har en gen som kodar för ett mottagarprotein slagits ut. Utan detta mottagarprotein byggs ett protein som leder till arteroskleros (åderförkalkning) upp i blodet. Grisarna är därför tänkta att användas vid forskning kring just arteroskleros.⁵⁵

Andra djur som fått sina genom förändrade med TALEN-tekniken är de afrikanska klogrodorna *Xenopus laevis* och *X. tropicalis*,⁵⁶ bananflugan⁵⁷ och syrsan *Gryllus bimaculatus*.⁵⁸ Dessa arter används som modellorganismer i olika typer av studier.

Några dagar in på det nya året (2013) publicerades en artikel i Science som beskriver ytterligare en teknik som innefattar nukleaser. Nukleaset är i det här fallet bundet till en kort RNA-sekvens som känner igen en specifik plats i arvs massan.

Tekniken sägs vara mycket precis och kan förändra flera platser i genomet samtidigt. Enligt författarna är den dessutom användarvänligare och betydligt billigare än andra tekniker som bygger på nukleaser.

Forskargruppen har via den ideella webbplatsen Addgene gjort tekniken tillgänglig för andra forskare och har skapat en webbplats där de delar med sig av sina erfarenheter.⁵⁹

6.1 Andra nya tekniker

Inom EU har man under flera år arbetat med att analysera en grupp tekniker i förhållande till nuvarande GMO-lagstiftning. Frågan är om dessa tekniker leder till en GMO som ska regleras eller inte. Under tiden utvecklas ytterligare nya tekniker som skiljer sig från de tekniker som idag diskuteras, bland annat en som kallas TouCH.

Tekniken bygger på direkt introduktion i celler av så kallade polyamider som utformats för att känna igen specifika DNA-sekvenser i arvs massan. En polyamid kan till exempel designas för att binda till startsekvensen (promotorn) för en specifik målgen. Bindningen konkurrerar med transkriptionsfaktorerna (proteiner som reglerar produktionen av andra proteiner). Detta leder till en hämning eller en förstärkning av genuttrycket och därmed kan man öka eller minska mängden av ett specifikt protein.

Det kanadensiska företaget Cropomics planerar att använda tekniken bland annat för att förändra proteinsammansättningen i vete och för att ta fram hansterilt utsäde för hybridproduktion. Med hansterilitet menas att inget fungerande pollen bildas. Genom att odla en sort som är hansteril intill en sort som producerar pollen vet förädlaren att de fröer som bildas är den enhetliga korsningsprodukt som eftersträvas.⁶⁰

En annan teknik som ännu inte diskuterats är TraitUP som utvecklats av det israeliska företaget Morflora. Tekniken går ut på att gener förs in i en växt i form av cirkulärt DNA (plasmider). Små plantor kan ta upp plasmiderna via sina rötter, alternativt behandlas frön med plasmid-DNA. DNA:t integreras inte i växtens arvs massa utan kopieras och sprids i växten oberoende av plantans kromosomer. Detta gör att den nya egenskapen inte går i arv.

Tekniken har enligt företaget visat sig fungera på många olika arter, allt ifrån vete, tomat och peppar till apelsin- och olivträd. Själva behandlingen tar bara några dagar, vilket gör den till en mycket snabb metod. Enligt företaget leder tekniken inte till en GMO eftersom inte något nytt DNA integreras i växtens arvs massa.⁶¹

7 Virus

Virus är de minsta biologiska enheterna som kan infektera levande organismer. De har ingen egen ämnesomsättning och kan inte föröka sig på egen hand. Med hjälp av värdcellens maskineri kan viruset tillverka fler viruspartiklar och därmed föröka sig. Virusens arvs massa genomgår ständiga förändringar och utbyte av genetisk information leder till uppkomsten av nya virusstammar. Den höga mutationsfrekvensen är en av svårigheterna med att utveckla läkemedel och/eller vacciner. Dessutom har många virus utvecklat mekanismer för att antingen lamslå eller gömma sig för kroppens försvar.

Omdiskuterade artiklar om fågelinfluensaviruset publicerade

Högpatogeta varianter av H5 och H7-typ är mycket smittsamma men är främst relaterade till sjukdom hos fjäderfä. Om dessa högpatogeta varianter av influensavirus blir patogena även för andra djurslag kan allvarliga sjukdomsutbrott bli följden. Under 2005 och 2006 observerades fall av smitta mellan fåglar och däggdjur samt mellan fåglar och människor av influensavirus H5N1, dock utan att allvarliga pandemier utvecklades.

I december 2011 stoppades publiceringen av två vetenskapliga artiklar som beskrev mutationer som kan leda till en luftburen och därmed mer smittsam variant av det virus (H5N1) som orsakar fågelinfluensan. USA:s nationella råd för biosäkerhet (US National Science Advisory Board for Biosecurity) befarade att informationen om hur man tillverkar ett mer smittsamt virus skulle kunna utnyttjas för bioterrorism. Efter diskussioner med myndigheter och smittskyddsexperter ändrade de sin uppfattning. Det ansågs att resultaten av studierna är viktiga för att förstå hur viruset smittar, på sikt kan dessa kunskaper leda fram till bättre läkemedel och vacciner.

Den första av de omdiskuterade studierna publicerades i början av maj 2012 i tidskriften Nature. Forskarna identifierade först två mutationer i virusets gen för hemagglutinin, vilket är den delen av viruset som fäster vid mänskliga celler i luftvägarna för att kunna infektera. Därefter kombinerades det förändrade hemagglutininet med sju gener från influensaviruset H1N1 som orsakade en omfattande epidemi 2009. Resultatet blev en så kallad hybrid av de två virussorterna som användes för att infektera illrar. Teoretiskt sett skulle en liknande hybrid kunna uppstå naturligt eftersom både H5N1 och H1N1 har hittats i till exempel grisar.

Två veckor efter infektionen hade viruset lagt till ytterligare en mutation som underlättade spridningen av smittan till andra illrar i samma bur, en fjärde mutation stabiliserade viruset så pass mycket att även djur i närliggande burar kunde smittas.

Fastän viruset blev mer smittsamt av mutationerna verkar det som om sjukdomen blev mindre allvarlig. Inga infekterade illrar avled och spridningen var långsammare än den av H1N1. Det muterade viruset verkade också vara mer känsligt för det antivirala läkemedlet Tamiflu och en prototyp av ett vaccin mot fågelinfluensan.

Forskarna betonar att mutationerna kan ske i den naturliga miljön. Exempelvis har en stam som enbart saknar den sista stabiliserande mutationen redan observerats i Egypten.

Den andra studien om viruset H5N1 publicerades i juni i tidskriften Science. Forskarna hade undersökt hur viruset kan utvecklas och identifierat olika mutationer som kan leda till att viruset blir mer smittsamt. I motsats till den tidigare publicerade studien i Nature där en hybrid mellan H5N1 och H1N1 studerades, analyserades enbart mutationer av H5N1. Mutationerna underlättar för viruset att infektera luftvägarna eller gör viruset mer stabilt. Ett mer stabilt virus smittar lättare mellan olika individer.

Turerna kring publikationerna utlöste en allmän debatt om säkerhet. I USA diskuteras en ny lagstiftning för att i ett tidigt skede granska forskning som kan både vara en fördel och en risk för mänskligheten.⁶²

Influensavirus kapar kroppens genreglering

Virus är beroende av en värd för att överleva. Amerikanska forskare har nu visat att influensaviruset H3N2, som orsakar säsongsinfluensa, agerar genom att kapa cellens eget genreglerande maskineri. En del av viruset, NS1-proteinet, liknar ett protein som styr genuttryck och kan därmed styra tillverkningen av virus i värdcellerna. Samtidigt slår kroppens eget försvar mot viruset ut.

I samarbete med ett läkemedelsbolag undersöker nu forskarna om det är möjligt att binda upp NS1 med hjälp av ett artificiellt protein. På så sätt skulle man kunna förebygga och/eller behandla influensa.⁶³

Gen bakom känslighet för influensa

Influensa kan orsaka olika grader av sjukdom, medan vissa blir allvarligt sjuka blir andra inte mer än förkylda. Forskare i USA har hittat den genetiska orsaken bakom detta fenomen. I en första analys identifierades genen *IFITM3* som en faktor som skyddar mot virusinfektioner. Därefter visade det sig att möss som saknar *IFITM3* blir mycket sjuka när de exponeras för influensavirus. Viruset finns i större mängder och letar sig in i lungorna där det kan få livshotande konsekvenser.

Informationen kan vara av vikt för att avgöra vilka individer som borde vara extra försiktiga och vaccinera sig i influensatider.⁶⁴

Marburgvirus tystar ner immunförsvaret

Marburgvirus är nära släkt med Ebolavirus och leder ofta till allvarlig sjukdom med dödlig utgång. Ny forskning visar att viruset blockerar det mänskliga immunförsvaret genom ett protein som kallas för VP35. Proteinet binder till virusets RNA och förhindrar därmed att kroppen slår larm om att en infektion har skett. Viruset kan då föröka sig obehindrat.⁶⁵

8 Stamceller

Nobelpris till inducerade pluripotenta stamceller (iPSC)

2012 års nobelpris i fysiologi eller medicin belönade två forskare som upptäckt att mogna, specialiserade celler kan omprogrammeras till omogna celler som i sin tur kan utvecklas till kroppens alla vävnader.

John B. Gurdon upptäckte redan 1962 att cellers specialisering inte är oåterkallelig. I ett klassiskt experiment ersatte han cellkärnan i en grodas äggcell med cellkärnan från en mogen cell som hämtas från ett grodyngels tarm. Den modifierade äggcellen kunde ändå utvecklas till ett grodyngel. Den mogna cellkärnans DNA hade alltså bevarat all information som krävdes för att bilda alla slags celler i grodan.

Över 40 år senare, år 2006, upptäckte Shinya Yamanaka hur en intakt, specialiserad cell från mus kunde återföras till att bli en omogen stamcell. Genom att föra in ett fåtal gener kunde han omprogrammera mogna celler till att bli pluripotenta stamceller, det vill säga omogna celler som kan utvecklas till alla slags celler i kroppen.

Upptäckterna är banbrytande och har förändrat vår syn på cellers utveckling och specialisering i organismen. Vi förstår nu att den mogna cellen inte behöver vara för evigt fjättrad i sitt specialiserade tillstånd. Läroböcker har fått skrivas om, och nya forskningsfält har öppnats. Genom att vi idag även kan omprogrammera celler från människa har vi fått nya möjligheter att studera sjukdomar och utveckla nya metoder för diagnostik och behandling.

Ett exempel är möjligheten att omprogrammera hudceller från en patient med Huntingtons sjukdom till den typ av celler som orsakar själva sjukdomen. På så sätt kan forskare och läkare studera patienternas egna sjuka celler och få en bättre bild av sjukdomen. Huntingtons sjukdom drabbar celler i hjärnan som är omöjliga att isolera från en levande patient.

Genom att generera sjukdomsmodeller i petriskålar kan också läkemedel testas på ett nytt sätt. Förhoppningen är att kunna välja den rätta behandlingen för varje patient i ett så tidigt skede av sjukdomen som möjligt.

Visionen är att inducerade pluripotenta stamceller ska kunna utnyttjas för att generera patienternas egna mogna celler, eller till och med vävnader som kan transplanteras. I nuläget finns det två hinder, det ena är att iPSC-cellerna genereras med hjälp av ett retrovirus som är skadligt för människor, det andra är att det uppstår en rad mutationer under omprogrammeringsprocessen. Dessa mutationer kan ge upphov till andra sjukdomar, som till exempel cancer. Tekniken kommer att utvecklas och förbättras och i framtiden kan Shinya Yamanakas vision, att skapa en biobank med hundratals olika iPSC-celler som skulle passa till hela den japanska befolkningen, bli verklighet.⁶⁶

Stamceller effektiva mot ögonsjukdom

I ögat utgör den gula fläcken den centrala delen av ögats näthinna. Det är där vi har det skarpaste seende. Vid makuladegeneration uppträder åldersförändringar som leder till försämrad syn.

Stargardts sjukdom är en form av makuladegeneration som bryter ner synreceptorer i ögat och successivt försämrar synskärpan. Sjukdomen leder vanligtvis till blindhet. Genom att behandla patienter med embryonala stamceller hoppas forskarna kunna ersätta de förstörda synreceptorerna.

En studie i den vetenskapliga tidskriften *The Lancet* presenterade i januari 2012 de första kliniska studierna. Studien omfattar två patienter och i båda fallen kunde forskarna hitta levande stamceller i ögat fyra månader efter behandlingen. Även synen hade förbättrats. Inga biverkningar har hittills upptäckts. Nu går studien in i nästa fas då tolv patienter med Stargardts sjukdom ska behandlas.⁶⁷

Stamceller kan reparera skadad hornhinna

Forskare vid Göteborgs universitet har hittat ett sätt att förmå odlade stamceller att växa och anpassa sig på skadade hornhinnor. Om de odlade celler fungerar lika bra som naturliga celler är det ett stort steg för ögonsjukvården. Transplantation av hornhinnor är just nu en begränsad möjlighet eftersom det råder brist på donatorer. Den nya metoden ska nu testas i djurförsök.⁶⁸

Odlade näthinnceller

Forskare i Japan har lyckats att odla celler som är föregångare till näthinnceller. Efter några veckor formade cellerna spontant en komplex struktur med flera lager av celler som även innehöll ljuskänsliga fotoreceptorer som behövs för att kunna se.

Forskarna har även utvecklat en metod för att frysa vävnad från näthinnan och hoppas att detta material ska komma till användning vid transplantation.⁶⁹

Hudceller blir nervceller

Forskare i USA har lyckats att omvandla hudceller från patienter med Huntingtons sjukdom till stamceller. Dessa stamceller har i sin tur omvandlats till nervceller som återspeglar patienternas egna celler. Med hjälp av denna teknik skulle man kunna studera vad som orsakar sjukdomen i detalj samt testa olika läkemedel. Nervcellerna som drabbas vid Huntingtons sjukdom är annars otillgängliga och kan inte isoleras från patienternas hjärna.⁷⁰

Humana embryonala stamceller reparerar marsvinshjärta

I vissa organ, som till exempel levern och huden, kan nya celler genereras snabbt vid skada. Andra organ är sämre på att återskapa celler, ett exempel är hjärtat. Nu har forskare hittat ett nytt sätt för att ersätta skadade hjärtceller. De transplanterade mänskliga embryonala stamceller till marsvin och kunde visa att de integrerades i hjärtats vävnad. Stamcellerna utvecklades till hjärtceller som fungerar på samma sätt som marsvinets hjärtceller. Resultaten väcker förhoppningar om behandling av patienter med olika hjärtsjukdomar.⁷¹

9 Biobanker

Biobankslagen (SFS 2002:297) definierar en biobank som en samling av biologiskt material (prover) från en eller flera människor. Samlingen förvaras på bestämd eller obestämd tid, proverna kan kopplas till individen som de kommer ifrån.

En guldgruva för forskningen

Många anser att biobanker är en förutsättning för att kunna studera vilka genetiska variationer som ligger bakom olika sjukdomar. Sverige är känt i vetenskapsvärlden för sina samlingar av biologiska prover. De beskrivs ofta som ovärderliga och som en guldgruva för framtida forskning. Insamlandet av prover är en svensk tradition men det har skett långt ifrån enhetligt och systematiskt. Nu görs det kraftfulla satsningar för att bygga upp en infrastruktur som ska vara en resurs för framtida forskning.

För att kartlägga och upptäcka problem bland svenska biobanker genomförde Vetenskapsrådet 2007 utredningen ”Biobanker som nationell resurs för biomedicinsk forskning”. Forskarsamhället, myndigheter och sjukvården visade ett betydande intresse för utredningen. Medan alla var överens om att biobanker har ett stort värde påpekades också strukturella och finansiella brister. En nationell plan för finansiering och samordning mellan sjukvården och den akademiska världen ansågs behövas.

Vid årsskiftet 2011/2012 undertecknade Sveriges Kommuner och Landsting och Vetenskapsrådet en gemensam avsiktsförklaring att tillsammans arbeta med biobanksfrågor. BBMRI.se, som är den svenska parten i det europeiska biobanksprogrammet BBMRI (Biobanking and Molecular Resource Infrastructure), och det nationella biobanksrådet fick i februari 2012 i uppdrag att skapa en enhetlig struktur och utveckla svenska biobanker genom att stärka samarbetet mellan svensk forskning och sjukvården. Även själva organisationen och formerna ska utvärderas.

Under åren 2010 till 2014 stödjer Vetenskapsrådet infrastrukturen BBMRI.se med 148 miljoner kronor.

Konferenser tar upp aktuella frågor

Gentekniknämnden har under 2012 bevakat två biobankskonferenser, ”HandsOn: Biobanks” i Uppsala och ”Biobanks: Advancing Science and Serving Society in the 21st Century” i Granada, Spanien. Båda konferenserna tog upp de praktiska aspekterna av biobanker:

- ✓ Enhetliga provtagningar och förvaring.
- ✓ Automatiserad bearbetning av proverna samt in- och uttag av prover.
- ✓ Etiska frågor, till exempel samtycke från provgivaren.
- ✓ Samarbete mellan sjukvården och forskarsamhället.
- ✓ Samarbete med läkemedelsindustrin.
- ✓ Vilka provsamlingar som behövs.
- ✓ Lagring och hantering av data.

Sammanfattningsvis verkar det som att alla aktörer är av åsikten att de praktiska aspekterna av biobankerna har kommit en bra bit på väg. I Sverige och andra europeiska länder pågår det storskaliga insatser för att strukturera upp olika provsamlingar i större biobanker. Den första fasen av arbetet handlade enligt många biobanksansvariga om att skapa ordning i kaoset medan man nu kan arbeta på ett mer strukturerat sätt.

Vid konferensen i Granada togs biobanksarbetet i utvecklingsländer upp. Arvsmassan skiljer sig mellan olika befolkningsgrupper i världen och därför är det viktigt att samla in prover i alla länder. Utvecklingsländerna har dock andra förutsättningar och kan inte alltid finansiera uppbyggnad och underhåll av kostsamma infrastrukturer. I många afrikanska länder är strömavbrott ett vanligt scenario och eftersom proverna lagras i frysar som håller en temperatur av -80 grader är detta ett stort problem. Olika lösningar, som till exempel frystorkning av proverna diskuterades. Metoder för frystorkning där DNA:t bevaras finns redan. Dessa vidareutvecklas för att kunna garantera en säker och energisnål förvaring av proverna.

Exempel på pågående studier

Det finns många pågående projekt som samlar in prover från olika patientgrupper. De flesta projekt har liknande mål:

- ✓ Att öka förståelsen för de genetiska faktorerna som ligger bakom sjukdom.
- ✓ Att kunna identifiera riskgrupper och kunna vidta förebyggande åtgärder innan sjukdomen bryter ut.
- ✓ Att kunna diagnosticera sjukdomen i ett tidigt skede.
- ✓ Att kunna sätta in rätt behandling i ett tidigare skede.

Det övergripande målet är att minska både det mänskliga lidandet på grund av sjukdom och att sänka kostnaderna för sjukvården.

Ofta handlar studierna om folksjukdomar som hjärt- och kärlsjukdomar eller olika typer av cancer. I vissa fall undersöks även levnadsvanor för att få en uppfattning om vilka miljöfaktorer som bidrar till sjukdomsutveckling.

Ett exempel är projektet Big3 som bedrivs i Region Skåne. Big3 är en befolkningsstudie som undersöker de tre vanligaste sjukdomarna som uppstår i samband med rökning: kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), kardiovaskulära sjukdomar och lungcancer. Data och prover från 5000 rökare och 5000 icke-rökare samlas in för att upptäcka gemensamma nämnare bakom sjukdomarna. Visionen är att kunna hitta proteinmarkörer som kan avslöja om en individ tillhör en riskgrupp och att kunna diagnosticera sjukdomarna tidigare.

Projektet U-CAN (Uppsala-Umeå Comprehensive Cancer Consortium) samlar in blod- och tumörprover från cancerpatienter innan, under och efter behandlingen. Ett av målen är att kartlägga de genetiska förändringar som kan uppstå i en tumör under behandlingens gång. Dessa förändringar bidrar ofta till resistens mot behandlingen och en ökad förståelse skulle kunna göra det möjligt att individanpassa behandlingen.

Den nationella bröstcancerstudien KARMA samlar in blodprover från kvinnor som medverkar i kontrollundersökningar (mammografier). Målet är att kunna identifiera kvinnor med en hög risk att utveckla bröstcancer i ett tidigt skede eller innan sjukdomen har brutit ut. Liknande ansträngningar pågår när det gäller prostatacancer där man med hjälp av insamlade prover försöker hitta en mer pålitlig faktor än dagens PSA-test.

Inte bara människor

Vid Sveriges lantbruksuniversitet i Uppsala pågår arbetet att bygga upp en biobank som omfattar djur, växter och mikroorganismer. Det är den första biobanken i sitt slag i Sverige och förhoppningen är att kunna tillhandahålla material för framtida forskningsprojekt.

Projektet ”Frozen Ark” i England samlar in prover från utrotningshotade arter i hela världen. Både cell-, vävnads- och DNA-prover samlas in. Förhoppningen är dels att kunna lära sig mer om evolutionen, dels att kunna rekonstruera utrotade eller utrotningshotade arter genom kloning.⁷²

10 Evolution

Virus borde vara med i livets träd

Virus förändrar ständigt sin arvs massa och det är därför lönlöst att lära sig någonting om deras evolution genom att analysera det genetiska materialet. Forskare har nu hittat en väg runt detta genom att istället tittat närmare på den tre-dimensionella strukturen av virusets proteiner och deras förändring under tidens gång. De jämförde även vissa strukturer som hittades i en större och äldre variant av virus, det så kallade jätteviruset, med strukturer i bakterier och andra organismer.

Resultaten visar att de äldsta protein-strukturerna även finns i jättevirusen. Det placerar virus i början av livets träd, menar forskarna. Analysen visade också att jättevirusen var mycket mer komplexa från början och fungerade mer som självständiga celler. Under evolutions gång har de sedan reducerats till en livsform som är beroende av en värd för att kunna föröka sig.⁷³

Kartläggning av apornas genom ger information om människans evolution

Under 2012 blev kartläggningen av bonobo-apornas genom klart. Tidigare samma år blev även gorillan medlem i genomklubben där även schimpansen och orangutangen är med. Därmed är genomet hos alla stora apor kartlagt.

Kartläggningen av gorillans genom visar att det är ungefär 10 miljoner år sedan gorillan, människan och schimpansen hade en gemensam förfader. Det verkar som om människor och schimpanser är mer lika varandra än människor och gorillor. De 15 procent av människans arvs massa som är mer lika gorillans är de delar av arvs massa som saknar protein-kodande gener, men som kan ha andra funktioner.

Till de intressanta detaljerna hör att en gen som tidigare associerats med språk finns i både gorilla och människa. Detta förbryllade forskarna eftersom gorillor inte pratar med varandra på samma sätt som människor gör. Observationen förstärker uppfattningen att gener inte är allt – det är minst lika viktigt att analysera hur de uttrycks och regleras.

Bonobo-apan härstammar från schimpanserna. Floden Kongo i centrala Afrika delade förmodligen på schimpanserna, de som levde söder om floden utvecklades till Bonobo-apor. Bonobo-apor och schimpanser har ungefär 0,4 procents skillnad i arvs massan, men har utvecklat olika sociala beteenden. Vid konflikter är schimpanser ofta aggressiva medan bonobo-apor löser sina dispyter genom att ha sex. De är dessutom kända för att vara mer lekfulla.

Människans arvs massa skiljer sig ungefär 1,3 procent från både bonobo-apornas och schimpansernas genom. Vissa delar av människans genom är dock mer likt bonobo-apornas arvs massa än schimpansernas. Forskarna tror att likheterna och olikheterna kan vara en viktig pusselbit för att vinna mer kunskap om uppkomsten av de genetiska faktorerna bakom vårt sociala beteende.⁷⁴

Denisovamänniskans genom kartlagt

Med hjälp av ny teknik har arvsmassan av den så kallade Denisovamänniskan kartlagts. Forskarna använde en benbit och jobbade med så lite som 10 milligram material.

Tekniken utvecklades av Svante Pääbos forskargrupp vid Max-Planck Institutet i Leipzig och är i sig revolutionerande för analys av mycket gammalt eller skadat DNA i små mängder.

Av DNA-analysen kunde man dra slutsatsen att den upphittade benbiten härstammar från en flicka som levde för ungefär 50 000 år sedan. Hon hade mörk hud, bruna ögon och mörkt hår. Genom att jämföra Denisovamänniskans arvsmassan med den från neandertalare, schimpanser och moderna människor kunde forskarna också dra slutsatser om evolutionen. Till exempel verkar det som om Denisovamänniskan och neandertalarna var två distinkt olika grupper. Denisovamänniskan och schimpansen verkar vara genetiskt närmare varandra än den moderna människan och schimpansen.

Enligt forskarna själva är det mest spännande fyndet de genetiska skillnaderna mellan de olika grupperna. Bland de över 100 000 genetiska förändringar i enstaka baspar som har skett under de gångna 100 000 åren finns till exempel åtta gener som är inblandade i utveckling och tillväxt av nervssystemet.

Forskarna planerar nu att analysera de genetiska skillnaderna och deras funktion mer i detalj. Dessutom kommer de att åter igen ta sig an neandertalarnas arvs massa för att åstadkomma en komplett sekvens med hjälp av den nya tekniken.⁷⁵

11 Genetiskt modifierade djur

11.1 Modifierade insekter

Flera allvarliga sjukdomar som exempelvis malaria och denguefeber sprids via insekter. Malaria orsakas av encelliga parasiter som tillhör släktet *Plasmodium* och sprids via *Anopheles*-myggan. När en honmygga biter en infekterad människa får den med sig både blod och parasiter. Parasiterna genomgår sedan en komplicerad utveckling i myggan och tar sig slutligen till spottkörtlarna och infekterar nästa person den biter. Denguefeber är en influensaliknande febersjukdom som orsakas av ett virus som sprids av *Aedes*-myggor.

På flera håll i världen pågår forskning vars mål är att med hjälp av genteknik minska sjukdomsspridningen. Det finns även exempel där genetiskt modifierade myggor testats i fält.⁷⁶

Genetisk förstärkning av myggans parasitbekämpande system

Forskare vid John Hopkinsinstitutet i USA har bestämt funktionen av en rad proteiner som gör det möjligt för *Anopheles*-myggan att delvis bekämpa malariaparasiten. Systemet fungerar som en elektrisk krets där varje gen som slås av eller på aktiverar eller hämmar nästa steg. Myggor vars gener i detta parasitbekämpande system har modifierats kan bekämpa parasiten på ett betydligt effektivare sätt än normalt.⁷⁷

Genmodifierade myggor kan inte överföra malariaparasiten

Möss som infekteras med malaria bildar antikroppar som dödar parasiten. Detta har en grupp forskare tagit fasta på och använt information från musgenen för att konstruera en gen som hämmar parasitens utveckling och gör att myggan inte kan överföra parasiten när den sticker en människa.⁷⁸

Genmodifierade bakterier hämmar malariaparasiten

Liksom vi människor har myggor en rad bakterier i sin matsmältningskanal. Forskare från USA har genetiskt modifierat en art av dessa bakterier (*Pantoea agglomerans*) så att de producerar ämnen som stör parasitens utveckling. De modifierade bakterierna hämmade utvecklingen av den humana malariaparasiten *Plasmodium falciparum* med 98 procent.⁷⁹

Fältförsök med modifierade Aedes-myggor

För att bekämpa spridningen av denguefeber har det brittiska företaget Oxitec (som delvis ägs av universitetet i Oxford) tagit fram en stam av hanmyggor som modifierats så att deras avkomor dör på larv- eller puppastadiet. Denna typ av myggor har tidigare släppts ut på ön Grand Cayman⁸⁰ och i Malaysia⁸¹ med lyckade resultat.

Under 2012 släpptes över 10 miljoner modifierade myggor ut i Brasilien. Myggorna hade producerats av det brasilianska företaget Mosamed med Oxitecs teknik. De första stickprovsanalyserna tagna i fält pekar mot att över 85 % av äggen är genetiskt modifierade. Detta kommer enligt företaget att leda till en minskning av insektspopulationen och därmed en minskad smittspridning.⁸²

Växtskadegörare modifierad

En relativt vanlig metod för att reducera insektspopulationer är att släppa ut stora mängder sterila insekter.⁸³ Dessa insekter har steriliserats med hjälp av strålning vilket leder till kromosomala skador i könscellerna. Arter inom insektsordningen Lepidoptera är mer resistent mot strålning än andra insektsgrupper. Det krävs därför höga stråldoser för att de ska bli sterila. De höga doserna kan leda till andra skador som gör dem mindre konkurrenskraftiga i naturen.

Nu har forskare vid Oxitec använt samma metod som använts för att reducera antalet myggor som sprider denguefeber för att modifiera en växtskadegörare inom ordningen Lepidoptera. Den art som modifierats är bomullsmalen (*Pectphora gossypiella*), en allvarlig skadegörare på bomull runt om i världen.⁸⁴

11.2 Andra modifierade djur

Kor som producerar laktosfri mjölk

Många människor tål inte laktos och kan därför inte dricka mjölk eller äta mjölkprodukter från kor. Nu har forskare genetiskt modifierat en ko så att dess mjölk är laktosfri. Forskarna åstadkom detta genom att i embryon introducera DNA som kodar för en inhiberande RNA-molekyl. Av totalt hundra embryon fick forskarna fram en kalv som gav laktosfri mjölk. TALEN-tekniken skulle kunna vara en bättre metod, enligt forskarna själva.⁸⁵ (Läs mer om TALEN-tekniken i avsnitt 6, Riktade förändringar av arvsmassan)

Silkesmaskar gör spindeltråd

Spindeltråd är ett starkt och tåligt material som skulle kunna användas i många olika sammanhang, såväl tekniska som biologiska. Till exempel har det visats att stamceller växer särskilt bra på ett underlag av spindeltrådar. Det är dock svårt att ”odla” spindlar och därför har forskare nu satt ihop delar av arvsmassan från silkesspindeln *Nephila clavipes* och från silkesmasken *Bombyx mori*. Det sammansatta DNA:t fördes in i silkesmaskens arvs massa, vilket ledde till att maskarna producerade ett material som är mer elastiskt och starkare än det vanliga silket och lika tåligt som spindeltråd. Materialet skulle till exempel kunna användas för tillverkning av kirurgiskt tråd.⁸⁶

12 Växter

12.1 Växtskadegörare

Bakterien *Bacillus thuringiensis* och *Bt*-grödor

En typ av proteiner (cry-proteiner) som naturligt produceras av bakterien *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) är giftiga för vissa grupper av insekter. Det finns varianter av proteinet som är giftigt för vissa arter inom insektsordningen coleoptera (skalbaggar) och andra som är giftiga för lepidotera-arter (fjärilar, malar, mott) eller insekter inom ordningen diptera (flugor och myggor).

Produkter baserade på *B. thuringiensis* har använts som biologiskt bekämpningsmedel sedan 1930-talet i såväl konventionell som ekologisk odling. *Bt*-produkter används även för att bekämpa myggor. Eftersom ett visst cry-protein bara är skadligt för ett begränsat antal insektsarter så anses påverkan på icke-målorganismer (de insekter man inte vill bekämpa) bli mycket mindre i jämförelse med kemiska bekämpningsmedel.

Sedan 1996 finns på marknaden grödor som själva producerar cry-proteiner. De grödor som gjorts insektsresistenta med hjälp av gener för cry-protein brukar kallas *Bt*-grödor och det är framförallt bomull och majs som modifierats med denna typ av gener.

Skadegörares naturliga fiender ökar i antal när *Bt*-bomull odlas

Med ekosystemtjänster menas de ekologiska processer som är till nytta för människan. En viktig sådan tjänst är naturliga fiender till växtskadegörare. Det intensiva jordbruket kan negativt påverka populationer av dessa skadedjursbekämpare och därmed de tjänster de tillhandahåller.

För att undersöka hur storskalig odling av insektsresistent *Bt*-bomull påverkar växtskadegörares naturliga fiender (predatorer) har forskare mellan 1990 och 2010 samlat in data från 36 platser i sex provinser i norra Kina. *Bt*-bomull började odlas i Kina 1997. Det som gör den här studien unik är att data samlats in under en så pass lång period och både före och efter introduktionen av *Bt*-bomull.

De grupper av predatorer som studerades var nyckelpigor, guldögonsländor och spindlar. Dessa djurgrupper är generalister (lever till skillnad mot specialister på en rad olika organismer) och är de vanligast förekommande predatorerna i bomullsfält i Kina.

Som modell för växtskadegörare valdes bladlöss eftersom de inte påverkas av det protein som *Bt*-grödorna producerar och för att de är ett vanligt byte för de predatorer som ingick i studien.

Resultaten visar på en markant ökning av nyckelpigor, guldögonsländor och spindlar efter det att *Bt*-bomullen introducerades. Samtidigt minskade bladluspopulationerna. Detta beror enligt forskarna på att odling av *Bt*-bomull lett till en minskad användning av kemiska bekämpningsmedel vilket i sin tur haft en positiv inverkan på de naturliga fiendernas populationsstorlekar.

Även populationer av predatorer i närliggande fält med konventionellt odlade grödor, påverkades positivt av *Bt*-odlingarna, om än i mindre utsträckning.⁸⁷

Studier av Bt-bomull i Indien

I Indien odlas bomull främst av småskaliga lantbrukare med gårdar på mindre än 6 hektar. Den insektsresistenta *Bt*-bomullen har funnits på den indiska marknaden sedan 2002. 2011 var cirka 90 % av all bomull som odlades i Indien *Bt*-bomull.

Forskare vid institutionen för Jordbruksekonomi och landsbygdsutveckling i Göttingen, Tyskland har undersökt hur odling av *Bt*-bomull i Indien påverkat storleken på skörden och de småskaliga lantbrukarnas ekonomi under åren 2002-2008. Resultaten visar att *Bt*-bomullen lett till ansenliga socio-ekonomiska fördelar för lantbrukarna. Forskarna visar bland annat att introduktionen av *Bt*-bomull lett till en 24 % -ig skördeökning och att bomullsodlarnas vinst ökat med 50 % jämfört med konventionell bomull.⁸⁸

Studier från flera olika länder har visat att odling av insektsresistenta *Bt*-grödor kan reducera användningen av kemiska bekämpningsmedel. Den minskade användningen av bekämpningsmedel kan i sin tur ha positiva effekter på miljön och på lantbrukarnas hälsa och ekonomi. De flesta av dessa studier är dock tvärsnittsstudier som ger en bild vid en viss tidpunkt eller under ett kort tidsintervall. Forskare från Indien och Tyskland har nu studerat användningen av kemiska bekämpningsmedel vid odling av *Bt*-bomull i Indien under sex år.

Enligt forskarna är det två faktorer som särskilt kan påverka hur hållbara de positiva effekterna av *Bt*-bomullen är över tid. Det rör sig om resistensutveckling i insektspopulationer och utbrott av sekundära skadegörare.

Resistensutveckling: Inom en insektsart finns en naturlig variation. Det betyder att det inom en population kan finnas individer som är resistenta mot ett visst bekämpningsmedel. Om detta bekämpningsmedel används ensidigt kommer de individer som är resistenta att överleva och fortplanta sig. Andelen resistenta insekter kommer med tiden att öka och de som är känsliga minskar vilket så småningom leder till att bekämpningsmedlet ifråga blir mer eller mindre verkningslöst. Detta gäller såväl kemiska bekämpningsmedel som biologiska och *Bt*-grödor. Ett sätt att bromsa resistensutvecklingen bland insekter är att odla refuger av icke-modifierade grödor intill *Bt*-grödorna. Detta är dock inte någon strategi som används särskilt ofta bland småskaliga lantbrukare i Indien.

Sekundära skadegörare: *Bt*-grödor är effektiva på att bekämpa de huvudsakliga skadegörarna vilket lett till en kraftigt minskad användning av kemiska bekämpningsmedel i många delar av världen. Den minskade användningen av bekämpningsmedel kan dock göra att andra, sekundära skadegörare ökar.

Studien visar att det skett en ökning av användningen av kemiska bekämpningsmedel mot sekundära skadegörare. Trots detta har den totala mängden pesticider som används minskat signifikant över tid.

Odling av *Bt*-bomull har även lett till att lantbrukare som inte odlar *Bt*-bomull har kunnat reducera sin pesticidanvändning. Detta eftersom en stor andel av den bomull som odlas är *Bt*-bomull och detta lett till att populationerna av skadegörare minskat i stort.

Forskarna drar slutsatsen att det i nuläget inte tycks vara något större problem med resistensutveckling i insektspopulationer eller problem med sekundära skadegörare i Indien, men att utvecklingen bör övervakas.⁸⁹

Forskare lurar kålmalen att lägga sina ägg på tobak

Glukosinolater är giftiga ämnen som finns i korsblommiga växter som till exempel raps och modellväxten backtrav där de utgör en del av växtens försvar mot insekter. Vissa arter av skadeinsekter, som till exempel kålmalen (*Plutella xylostella*), har dock under evolutionens gång specialiserat sig på växter som producerar just glukosinolater och honorna stimuleras att lägga ägg på växter som producerar dessa ämnen. Växtens försvar är med andra ord en signal till kålmalen att den är en idealisk plats att lägga sina ägg på eftersom larverna då slipper konkurrens om maten från andra, glukosinolat-skyende insekter.

Nu har danska forskare tagit fram genetiskt modifierade tobaksplantor som producerar glukosinolater. På så vis lyckades de lura kålmalen att lägga sina ägg på tobak, där kålmalslarverna inte överlever.

Forskarna arbetar nu med att ta fram glukosinolat-producerande potatis. Tanken är att minimera skadorna på kål genom att odla dessa potatisar tillsammans med kålen. De menar att det skulle innebära att det behövs mindre mängd pesticider för att bekämpa kålmalen.⁹⁰

Flera genkopior gör sojabönan nematodresistens

Sojaböncystnematoden är den ekonomiskt mest förödande skadegöraren på sojaböna. Den angriper sojabönans rötter, vilket leder till att flödet av vatten och näringsämnen till resten av plantan försvåras och plantan försvagas.

De flesta sojabönssorter som är resistenta mot cystnematoden har ett område på en av sina kromosomer som kallas Rhg1. Nu har forskare analyserat detta område lite närmare och upptäckt vad som skiljer en resistent sojabönssort från en som är känslig för cystnematoden.

Forskarna identifierade tre gener i Rhg1-området som tillsammans ger upphov till resistens. Det visade sig dock att det inte är huruvida dessa resistensgener finns i området eller inte som är avgörande, utan hur många kopior det finns av gentripletten. De resistenta sorterna hade upp till 10 kopior av de tre resistensgenerna, medan de känsliga sorterna bara hade en.

Upptäckten är intressant ur grundforskningssyfte, men också ur praktisk synvinkel. Om samma mekanism gäller för andra växtsjukdomar skulle det vara möjligt att ta fram resistenta sorter genom att helt enkelt sätta in flera kopior av en redan existerande gen.⁹¹

12.2 Fettsyror för hälsa och industri

Odlade oljeväxter innehåller framför allt fettsyror palmitinsyra, stearinsyra, oljesyra, linolsyra och linolensyra. I andra organismer finns en uppsjö av olika sorters fettsyror som är av intresse för olika ändamål.

Produktion av omega-3-fettsyra i fröolja

Fisk är den huvudsakliga källan till de riktigt långa, fleromättade omega-3-fettsyror eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA).

Den höga halten av dessa fettsyror i vissa fiskarter beror till stor del på fiskarnas intag av plankton som syntetiserar dessa ämnen. Forskning har visat att långa, fleromättade fettsyror är viktiga för bland annat hjärt-kärlfunktionen och nervsystemet.

I fiskolja finns i storleksordningen 18 procent EPA och 12 procent DHA. I en översiktsartikel publicerad 2009 diskuterades möjligheten att nå dessa nivåer i fröolja. Enligt artikelförfattarna kan växter fås att producera 18 procent EPA i sin fröolja, medan en ökning av DHA till 12 procent i oljan är betydligt svårare och beskrivs som en stor utmaning.⁹²

Nu, tre år senare, har forskare lyckats producera upp till 15 procent DHA i backtravsfrön. Målet är att på samma sätt modifiera oljegrödor som raps. Enligt forskarna skulle en hektar raps med 12 procent DHA i sin fröolja uppskattningsvis kunna producera DHA som motsvarar 10 000 fiskar.⁹³

Modifierad färgtistel producerar höga halter omega-6-fettsyra

Omega-6 fettsyran gamma-linolensyra (GLA) anses ha hälsobefrämjande effekter. GLA finns naturligt i olja från bland annat gurkört (20 procent) och nattljus (10 procent). Dessa arter saknar dock många egenskaper som är viktiga för storskalig produktion och det är därför dyrt att framställa GLA från dem.

Färgtistel (*Carthamus tinctorius*) odlas kommersiellt för produktion av linolsyra och oljesyra. GLA bildas från linolsyra och forskare har genom att modifiera en sort som innehåller höga halter av linolsyra fått färgtisteln att producera över 70 procent GLA i sin fröolja.

Oljan har godkänts av USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) och saluförs under namnet Sonova 400.⁹⁴

Höga halter av industriråvara i modifierad oljekål

Erukasyra är en naturligt förekommande fettsyra i korsblommiga växter som raps. Fettsyran och dess derivat (särskilt erukamid) är viktiga råvaror vid industriell produktion av plaster, nylon och smörjmedel och utvinns i dagsläget i huvudsak från raps med hög halt (cirka 50 procent) av erukasyra i fröoljan. Produktionen kompliceras dock av att högerukasyrarapsen kan korsa sig med raps som är avsedd för livsmedelsproduktion. Inom EU är den högsta tillåtna halten av erukasyra avsedd för livsmedel 5 procent.

Oljekålens (*Crambe abyssinica*) fröolja innehåller naturligt en mycket hög halt av erukasyra (60 procent) och odlas därför inte för livsmedelsändamål. Den korsar sig inte med andra oljegrödor som raps och senap och kräver mindre mängd insatsmedel i form av till exempel gödningsmedel än många andra grödor, men ger samma oljeskörd per hektar som vårraps.

Svenska forskare har genetiskt modifierat oljekål vilket resulterade i plantor med upp till 76,9 procent erukasyra i fröoljan. Uppskattningsvis innebär en ökning om 10 procentenheter av erukasyrahalten att produktionskostnaderna för erukamid sjunker till hälften.⁹⁵

12.3 Modifiering för effektivare fosforanvändning

Fosfor är ett livsnödvändigt ämne för alla levande organismer. Det är därför ett oundgängligt näringsämne i jordbruksproduktionen. Fosfor är ingen förnyelsebar resurs, och den fosfor som är användbar för gödning kan enligt vissa forskare vara slut om 50-100 år. Många jordar har brist på fosfor, inklusive cirka 50 procent av jordbruksmarken.⁹⁶

Fosfit istället för fosfat konkurrerar ut ogräsen

För växter är fosfor ett absolut nödvändigt näringsämne, men de kan i princip bara tillgodogöra sig en form av fosfor, nämligen ortofosfater. Tillgängligheten av ortofosfater är dock begränsad vilket huvudsakligen beror på att de reagerar med andra komponenter i jorden och att de snabbt omvandlas av mikroorganismer till andra former av fosfor. På grund av detta är det bara 20-30 procent av den ortofosfat som sprids på åkrarna som kommer växterna till godo.

Nu har mexikanska forskare modifierat modellväxterna backtrav och tobak så att de även kan använda fosfit i sin ämnesomsättning. Resultaten visar att när det fanns tillgång till fosfit behövde de modifierade plantorna 30-50 procent mindre mängd ortofosfat. Forskarna kunde också visa att när endast ortofosfat tillfördes var ogrästrycket högt. När fosfit tillsattes kunde tobaksplantorna enkelt konkurrera ut ogräsen. Detta eftersom ogräsen inte kunde tillgodogöra sig fosfiten. Fosfiten fungerar alltså indirekt som ett ogräsbekämpningsmedel.⁹⁷

Bättre rotsystem ger högre skörd

För cirka 10 år sedan identifierade en japansk forskare ett område i arvsmassan hos rissorten Kasalath som gjorde att riset kunde växa bra på jordar med lågt fosforinnehåll. Mekanismen bakom detta visade sig vara svårfångad, men nu har området sekvensbestämts och genen bakom egenskapen identifierats.

Genen som forskarna kallar PSTOL1 saknas i många rissorter, den finns till exempel inte i risets referensgenom (det första risgenomet som sekvensbestämde). När PSTOL1-genen överfördes till olika rissorter som saknar denna gen ökade skörden markant på jordar med fosforbrist. Detta visade sig bero på att närvaro av PSTOL1-genen leder till att ett större och bättre rotsystem utvecklas.⁹⁸

Även majs har modifierats för att växa bättre i områden där det råder brist på fosfor. I detta fall användes en annan typ av gen från kålväxten *Thellungiella halophila*, men resultatet var likartat – bättre rottillväxt och högre skörd.⁹⁹

12.4 Variation och evolution

Omfattande variation i nybildad art

Tragopogon miscellus är en art inom haverotsläktet. Arten bildades så sent som på 1920-talet i USA efter det att stor haverot (*Tragopogon dubius*) och ängshaverot (*Tragopogon pratensis*) introducerats från Europa.

Både stor haverrot och ängshaverrot är diploida (har två kromosomer av samma sort). Forskare har nu studerat den nybildade arten och förväntade sig att den skulle bära på sammanlagt 24 kromosomer, 12 stycken från den ena föräldrararten och 12 från den andra.

Det forskarna fann var en enorm variation i de naturliga populationerna av *Tragopogon miscellus*. I 76 procent av de undersökta individerna hade kromosomer brutits av och helt nya kromosomvarianter bildats (translokationer). Att det saknades en eller flera kromosomer (aneuploidi) var också vanligt, något som reducerar plantans fertilitet. Intressant nog hade 85 procent av de plantor som saknade en eller flera kromosomer ändå det förväntade kromosomtalet (24 stycken).

Detta berodde i de flesta fall på att det komparerats för det ojämna kromosomantalet. Det fanns till exempel individer med tre kopior av en kromosom från den ena arten och en från den andra, eller fyra från den ena och ingen från den andra.¹⁰⁰

Forskare fångar pågående evolution i backtrav

Växter arvs massa är förvånansvärt dynamisk och förändras mycket snabbare än djurens. Många växtarter har under evolutionens gång genomgått cykler där arvs massan fördubblats, DNA gått förlorat och därefter fördubblats igen.¹⁰¹ Nu har forskare från USA upptäckt en ny grupp av kemiska substanser (metaboliter) som bara finns i modellväxten backtrav.

Många av backtravens gener har under evolutionens gång fördubblats. När detta inträffar kan den ena genkopian behålla sin funktion, medan den andra kopian kan mutera och få en ny funktion. En sådan genkopia har nu gett upphov till den nya gruppen kemiska substanser som forskarna valt att kalla arabidopyroner.

Enligt forskarna är detta ett exempel på hur kemiska experiment sker i naturen. Om produkten från den nya genen ger backtraven en fördel kommer genen att finnas kvar, är den däremot negativ för arten kommer den att försvinna.¹⁰²

Stora genetiska skillnader mellan blad och rot

Jättepoppeln (*Populus trichocarpa*) har visat sig vara överraskande variationsrik. Den genetiska variationen inom ett träd är nämligen lika stor som variationen mellan obesläktade träd.

Poppeln kan klona sig själv och dessa avkommor är förbundna med moderträdet via ett gemensamt rotsystem. Poppel var det första träd vars DNA-sekvens kartlades. Detta kallas poppelns referensgenom.

Nu har forskare genomfört en studie där man analyserat DNA från olika vävnader (från rot till topp) av elva moderträd och från de kloner de producerar. Resultaten visar att det finns stora genetiska skillnader inom ett och samma träd. Exempelvis fann forskarna att DNA:t i knopparna i toppen på ett av moderträden var mer likt DNA:t i avkommans knoppar än det i moderträdets egen rot. Ett annat träds knopp-DNA var mer likt referenspoppelns än DNA:t i trädets övriga vävnader.

De vävnadsspecifika mutationerna visade sig påverka gener inblandade i bland annat celldöd, immunsvär, ämnesomsättning och kommunikation mellan celler. Forskarna tror att detta kan bero på att många mutationer är skadliga och att trädet reagerar genom att förstöra den muterade vävnaden eller genom att ändra sin ämnesomsättning och det sätt på vilket gener kontrolleras av cellmaskineriet.

Enligt Brett Olds, en av forskarna bakom studien, kan resultaten förändra det klassiska paradigmet att evolution endast sker på populationsnivå och inte på individnivå.¹⁰³

Resultaten har paralleller till cancer. Tidigare i år visade nämligen forskare att delar av en tumör kan utvecklas självständigt och bygga upp olika genetiska mutationer. Detta innebär att en enstaka biopsi (vävnadsprov) inte ger en fullständig bild av tumören.¹⁰⁴

12.5 Kartlagda genom av växter, svampar och alger

Melon (*Cucumis melo*)

Spanska forskare har kartlagt arvsmassan av melon en art av stort ekonomiskt värde runt om i världen, särskilt i medelhavsregionen, i Asien och i Afrika. Forskarna identifierade bland annat 411 gener som verkar vara relaterade till resistens mot olika sjukdomar och en rad gener som bestämmer fruktmognad, färg och smak. Att känna till de gener som styr egenskaper som sjukdomsresistens och smak är viktigt för att få fram nya och förbättrade sorter.¹⁰⁵

Vattenmelon (*Citrullus lanatus*)

Ett forskarlag har kartlagt genom hos 20 olika vattenmeloner och utvecklat en första version av en karta över vattenmelonens genetiska variation. Den domesticerade vattenmelonen bär på 23 440 proteinkodande gener vilket är ungefär lika många som människan.¹⁰⁶

Banan (*Musa spp.*)

Banuner är fleråriga örter som är mycket viktiga för livsmedelsförsörjningen i många tropiska och subtropiska länder. Domesticeringen inleddes för cirka 7000 år sedan i Sydostasien och innebar bland annat att olika arter av banan korsades. Dagens kärnfria bananer är sterila och förökas därför vegetativt (klonas). På grund av örtens komplexa genetik är förädling av banan särskilt utmanande.

Ett internationellt team, lett av franska forskare, har nu kartlagt arvsmassan av en banan av typen Cavendish (*Musa acuminata*) och identifierat drygt 36 500 protein-kodande gener.

Banuner angrips av många olika skadegörare bland annat svampen *Mycosphaerella fijiensis* som orsakar sjukdomen Black sigatoka och svampen *Fusarium oxysporum* som orsakar Panamasjukan. Den sistnämnda sjukdomen var anledningen till att den på 1950-talet dominerande sorten Gros Michel slogs ut och ersattes av bananer av Cavendish-typ. På den tiden var Cavendish-banuner motståndskraftiga mot Panamasjukan men sedan dess har en ny stam av svampen, som även orsakar skador på Cavendish-bananer, identifierats.

Kartläggningen av bananens arvs massa innebär att forskarna tagit ett stort steg framåt för att nysta upp bananens innersta och därmed få verktyg för förädling för till exempel svampresistens.¹⁰⁷

Korn (*Hordeum vulgare*)

Korn är det fjärde viktigaste sädeslaget i världen efter vete, ris och majs. Det används bland annat som djurfoder och vid öl- och whiskeytillverkning. Nu har ett internationellt konsortium av forskare kartlagt kornets genom. Det har varit en stor utmaning att pussla ihop hela genom. Kornets genom innehåller nämligen många repetitiva sekvenser och är nästan dubbelt så stort som människans.¹⁰⁸

Kinesiskt plommon (*Prunus mume*)

Kinesiska forskare har sekvensbestämt den asiatiska arten *Prunus mume*. Trädet som blommar under vintern kallas ibland kinesiskt plommon, men är närmare släkt med aprikosen. Forskarna har även studerat de gener som gör att trädet blommar vid så låga temperaturer.¹⁰⁹

Övriga genomkartläggningar

Andra växter vars genom kartlagts under året är bland annat apelsin,¹¹⁰ päron,¹¹¹ dvärgbjörk,¹¹² kolvhirs,¹¹³ duvärt¹¹⁴ och bomullsväxten *Gossypium raimondii*, en art som troligen ingår i den odlade bomullens tetraploida genom.¹¹⁵

Dessutom har arvsmassan kartlagts från till exempel de växtskadegörande svamparna *Colletotrichum higginsianum* och *C. graminicola*,¹¹⁶ den för biobränsleproduktion intressanta, marina mikroalgen *Nannochloropsis gaditana*¹¹⁷ och trädgårdschampinjonen *Agaricus bisporus*.¹¹⁸

12.6 Läkemedelsproduktion i växter och alger

Läkemedel som baseras på biologiska molekyler har länge producerats med hjälp av genetiskt modifierade däggdjursceller, jästceller eller bakterier. Insulin har till exempel framställts av genetiskt modifierade bakterier sedan 1980-talet.

Under de senaste två decennierna har intresset för att använda växter som proteinfabriker stadigt ökat. Sedan den första rapporten om produktion av antikroppar i en växt publicerades 1989 har i storleksordningen 1000 vetenskapligt granskade artiklar publicerats om produktion av proteiner för läkemedels- eller vaccintillverkning i genetiskt modifierade växter eller växtdelar.

De fördelar som nämns i samband med växtproducerade proteiner är bland annat de låga produktionskostnaderna, att materialet är fritt från humana patogener och att växter även kan producera komplexa proteiner, vilket inte alltid är fallet när det gäller mikroorganismer. I dagsläget finns det i storleksordningen 20 produkter som tagits fram med hjälp av genetiskt modifierade växter under olika stadier av utveckling.¹¹⁹

Växtproducerat läkemedel godkänns i USA

I USA godkändes under 2012 det första humana läkemedlet som producerats av en genetiskt modifierad växt. Läkemedlet har tagits fram av det israeliska företaget Protalix Biotherapeutics och används vid en ovanlig, ärftlig sjukdom kallad Gauchers sjukdom eller Norrbottensjukan. Sjukdomen beror på brist på ett enzym.

Det finns sedan tidigare två läkemedel som kompenserar för enzymbristen men de är mycket dyra. I USA kan det för en patient kosta upp till 300 000 dollar per år och på senare år har det rått brist på dessa läkemedel.

Det nya läkemedlet produceras av morotsceller som innehåller den humana genen för det enzym patienterna lider brist på. Produktionskostnaderna är betydligt lägre jämfört med tidigare strategier där man bland annat använt sig av genetiskt modifierade hamsterceller.

I Europa fick de första kliniska försöken med antikroppar mot HIV, producerade i tobak, klartecken under 2011.¹²⁰

Modifierade alger producerar cancermedicin

Riktad terapi innebär att ett läkemedel levereras till specifika celler i kroppen.

Immuntoxiner är proteiner som kan användas för riktad behandling av cancer och består av en antikropp kopplad till ett toxin. Immuntoxinet binder till cancercellens yta, tas upp av cellen och hämmar dess tillväxt. Det som hittills hindrat den här typen av terapi från att nå marknaden är att det inte finns något kostnadseffektivt sätt att producera dessa mycket komplexa molekyler på.

Nu har forskare från USA producerat immunotoxin i den encelliga grönalgen *Chlamydomonas reinhardtii*, en strategi som har potential att göra produktionen kostnadseffektiv. Algens kloroplaster (där fotosyntesen sker) bär på det maskineri som är nödvändigt för att sätta samman komplexa eukaryota proteiner (eukaryot= till exempel växter och djur). Den apparat som sköter proteinproduktionen i kloroplasterna är dock mer lik maskineriet i prokaryoter (prokaryoter=till exempel bakterier). Grönalgens kloroplaster kan därför ackumulera eukaryota toxiner, något som en eukaryot cell inte skulle överleva.¹²¹

Läkemedelsproducerande tomater

Orsaken till de allra flesta fall av hjärt- kärlsjukdom är ateroskleros (åderförkalkning), en inflammatorisk sjukdom i artärerna som orsakas av att det dåliga kolesterolet ansamlas i kärlväggarna och startar en inflammatorisk process. Det bildas då så kallade aterosklerotiska plack vilket leder till förträngningar i blodkärlen.

Forskare har modifierat tomater så att de producerar ett ämne som härmar det goda kolesterolet, men är flera gånger effektivare. Möss som saknar förmågan att avlägsna det dåliga kolesterolet från blodet utfodrades med frystorkade och mortlade modifierade tomater.

De utfodrade mössen hade mindre inflammationer och mindre plack än kontrollmössen. De hade även högre halter av det goda kolesterolet och ett enzym (paraoxnas) som är kopplat till det goda kolesterolet och lägre risk för hjärtsjukdom.¹²²

12.7 Fransk studie skapar turbulens

Den 19 september 2012 publicerades en vetenskaplig artikel där forskarnas slutsats var att en typ av herbicidtolerant majs (NK603) och den herbicid majsen är tolerant mot (glyfosat) bland annat leder till att råttor utvecklar tumörer och dör en för tidig död. Ungefär samtidigt gav huvudförfattaren till artikeln, Gilles-Eric Séralini, ut boken *Tous Cobayes!* (ungefär *Vi är alla försöksdjur*) och lanserade dokumentärfilmen *Tous Cobayes?* i Frankrike.¹²³

Majsen NK603 godkändes i USA år 2000 och har ett marknadsgodkännande för import till EU sedan 2004.

Samma dag som presskonferensen hölls skickade den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) ut ett pressmeddelande om att myndigheten skulle granska artikeln. EU-kommissionen underrättades och vid EFSA bildades en så kallad Emergency Task Force. Gruppen leddes av direktören för vetenskaplig utvärdering av reglerade produkter och bestod av forskare vid EFSA med expertis inom biostatistik, experimentell design, däggdjurstoxikologi, bioteknik, biokemi och riskbedömning av GMO och bekämpningsmedel. I arbetet deltog även en ledamot i GMO-panelen och en i panelen för växtskyddsmedel och rests substanser.

Den 26 september begärde EU-kommissionen att EFSA skulle göra en snabb genomgång av publikationen genom att:

- ✓ granska den vetenskapliga publikationen
- ✓ om nödvändigt begära förtydligande från författarna
- ✓ ge råd om publikationen innehöll ny användbar vetenskaplig information som föranledde EFSA att omvärdera sina tidigare yttranden om majsen NK603 och majs hybrid där NK603 ingår

- ✓ inkludera medlemsstaternas utvärderingar, speciellt Tysklands som är ansvarig inom EU för utvärderingen av glyfosat (rapportörsland)

Den 4 oktober publicerade EFSA sitt första yttrande och bad samtidigt artikelförfattarna om bakgrundsmaterial till studien. Denna begäran upprepades ytterligare en gång.

På en skriftlig begäran från forskarna lämnade EFSA den 22 oktober ut all dokumentationen kring NK603. De franska forskarna har däremot inte lämnat ut något av det bakgrundsmaterial som EFSA och andra myndigheter efterfrågat.

Den 28 november publicerade EFSA sitt slutliga yttrande. Slutsatsen från EFSA och de sex medlemsstaterna som själva analyserat artikeln var att det finns allvarliga brister i bland annat försöksdesign, presentation och tolkning av data. Försöksresultaten ger inte stöd för de slutsatser som författarna drar.

Även sex franska akademier har gemensamt yttrat sig kritiskt och EUSJA (European Union of Science Journalists Associations) anser i ett yttrande att de manipulerats av de franska forskarna. Enligt en lång tradition kan media få tillgång till en artikel cirka en vecka innan den publiceras i en vetenskaplig tidskrift. Detta under förutsättning att journalisten inte publicerar något för allmänheten innan artikeln publiceras i den vetenskapliga tidskriften. Detta så kallade embargo-system ger journalisterna möjligheten att kontakta andra experter och diskutera innehållet i den vetenskapliga artikeln och samtidigt publicera resultaten för allmänheten samma dag som den vetenskapliga artikeln släpps.

Det som gjorde att journalisterna kände sig manipulerade var att artikelförfattarna vägrade lämna ut information till dem om de inte skrev på ett avtal att de inte skulle kontakta andra experter innan presskonferensen/publiceringen av artikeln.¹²⁴

Utomeuropeiska länder som granskat artikeln som till exempel Australien/Nya Zeeland, Kanada och USA har kommit till samma slutsats som EFSA. Även djurrättsorganisationen BUAV har yttrat sig kritiskt.¹²⁵

Den tidskrift som rättstudien publicerades i, Food and Chemical Toxicology, gav i sitt novembernummer utrymme åt andra forskare och organisationer att lämna synpunkter på studien. Bland annat uttalar sig The European Society of Toxicologic Pathology mycket kritisk.

12.8 Global odling av GM-grödor

Under 2012 odlades genetiskt modifierade grödor (GM-grödor) på 170 miljoner hektar världen över, en ökning med drygt 10 miljoner hektar jämfört med 2011.

Totalt odlades GM-grödor i 28 länder. De största arealerna odlades i USA, följt av Brasilien, Argentina, Kanada, Indien och Kina. Två länder odlade GM-grödor för första gången 2012, Sudan och Kuba.

Genetiskt modifierad soja odlades på 81 procent av den totala sojabönsarealen i världen, en ökning med 6 miljoner hektar jämfört med 2011. Motsvarande siffra för bomull var 81 procent, för majs 35 procent och för raps 30 procent. Övriga GM-växter som odlades kommersiellt under 2012 var squash, papaya, alfalfa, sockerbeta, tomat, poppel och paprika.

Inom EU odlades insektsresistent majs på 129 071 hektar, en ökning med drygt 14 500 hektar jämfört med föregående år. Majsen odlades i Spanien, Tjeckien, Portugal, Slovakien och Rumänien. Av de nära 130 000 hektar som odlade inom EU odlades 90 procent i Spanien.

Den modifierade majsen som är godkänd för odling inom EU har beteckningen MON810 och är resistent mot bland annat majsmott. Från MON810 förädlas majsen vidare för att få fram olika sorter för olika klimat etc. I slutet av december 2012 fanns 219 olika majssorter som bygger på MON810 i EU:s gemensamma sortlista över arter av lantbruksväxter.

I Sverige försöksodlades korn, hybridasp, backtrav, korn, oljekål, potatis, sockerbeta och äpplen och päron vars grundstammar modifierats.

12.9 Övrigt

Ätbara delar utan växtgift

Växter producerar giftiga proteiner för att försvara sig mot växtätare och sjukdomar. Att producera dessa proteiner är kostsamt för växten och försvarproteinerna ackumuleras därför framförallt i de vävnader som är mest utsatta för angrepp.

Försvarsproteiner i ätbara delar som knölar och frön reducerar dock växtens användbarhet för människan. Nu har forskare inom ett EU-finansierat projekt utvecklat en metod som förhindrar att en grupp försvarsproteiner, glukosinolater, transporteras till frön.

De använde sig av modellväxten backtrav och identifierade två gener vars proteiner transporterar glukosinolater till fröna under mognadsprocessen. Backtrav som modifierades så att proteinproduktionen från de två generna hämmades saknade glukosinolater i sina frön.

Detta tillvägagångssätt, som forskarna kallar ”transport engineering”, anses så lovande att Bayer CropScience förhandlat med forskarna om att få använda tekniken.¹²⁶

Varför blodapelsiner är röda

Blodapelsiner anses ha hälsobefrämjande effekter på grund av sin kombination av C-vitamin, karotenoider, fibrer och de pigment som gör apelsinernas fruktkött rött, antocyaninerna.

För att de röda pigmenten i blodapelsinerna ska bildas krävs både sol och kyla under mognadsprocessen. Det gör att blodapelsiner inte kan produceras på så många ställen på jorden. Den enda tillförlitliga platsen att odla dem på är kring vulkanen Etna på Sicilien där det soliga vädret och de stora temperaturskillnaderna mellan dag och natt gör odlingsförhållandena idealiska.

Forskare har nu visat att den sicilianska blodapelsinen uppstod genom att ett mobilt genetiskt element (en retrotransposon) placerat sig intill en gen (Ruby) som aktiverar produktionen av antocyanin. Retrotransposonen aktiveras av köld och kontrollerar uttrycket av Ruby-genen som i sin tur sätter igång produktionen av de röda pigmenten. Rubygenen finns även i den gula apelsinen men där är den inaktiv.

Forskare har tidigare studerat och dragit slutsatsen att apelsinen troligtvis är en hybrid mellan pomelo och mandarin. Den molekylära analysen av Ruby-genen stödjer denna slutsats.

Resultaten tyder också på att alla kommersiella sorter av blodapelsin har ett gemensamt ursprung. Forskarna menar att deras resultat gör att man inte kan hoppas på, att genom konventionell förädling, ta fram nya varianter av blodapelsin som inte kräver de speciella odlingsförhållandena. Däremot menar de att förståelsen för hur antocyaninproduktionen fungerar på molekylär nivå gör det relativt enkelt att med hjälp av genteknik ta fram blodapelsiner som kan växa under andra förhållanden.¹²⁷

Gran som sätter kottar redan som ettåring

Ett av de vanligaste och ekonomiskt viktigaste barrträden i Sverige är gran. Normalt sätter granen inte kottar förrän den är 20-25 år gammal. Därefter producerar granen kottar vart tredje till femte år. Den långa perioden mellan frösådd och kottproduktion och det faktum att de inte sätter kottar varje år gör att förädling av gran tar mycket lång tid.

Svenska forskare har nu tagit fram en gran som kan fås att sätta kottar redan inom ett år efter frösådd, en egenskap som kan komma till nytta inom förädlingen. Granen härstammar från en muterad gran som upptäcktes för bortåt 150 år sedan och som numera är en vanlig prydnadsväxt. Den kallas kottegran eller acrocona och till skillnad mot vanlig gran producerar den kottarna på toppskottet. Kottegranen sätter även kottar under år då övriga granar inte gör det.

Det forskarna gjorde var att korsa kottegranen med sig själv (inavelskorsningar). Bland avkomman fann de en rad intressanta plantor, bland annat plantan som sätter kottar redan som ettåring. Med hjälp av storskaliga analyser av aktiva gener har forskarna även lyckats identifiera gener som är unika för barrträd och som sannolikt påverkar kottsättning.¹²⁸

Ny metod identifierar svårfångade egenskaper

De flesta egenskaper av betydelse för växtproduktionen styrs av flera gener som var och en har en liten effekt. Det är därför svårt att identifiera dem. För att förädlingen ska vara effektiv är det viktigt att känna till i vilken region av arvsmassan en viss egenskap sitter.

Forskare från Japan och Storbritannien har nu tagit fram en ny metod kallad MutMap som gör att identifiering av dessa svårfångade gener blivit betydligt snabbare. Metoden bygger bland annat på att mutationer skapas och på sekvensbestämning av DNA.

De japanska forskarna är bland annat på jakt efter de gener som gör att ris klarar av att växa på salthaltiga jordar. När dessa väl är identifierade kommer kunskapen att användas till att utveckla rissorter som är lämpliga att odlas i de områden som drabbades av tsunamin 2011.¹²⁹

Samband mellan tomaters mognad, färg och smak

På 1920-talet upptäckte förädlare en naturlig mutation som gör att tomater mognar jämnare – från jämnt ljusgrön till jämnt rödfärgad. Denna mutation finns idag i många kommersiella tomatorter. Mutationen har dock en baksida. Förutom jämn mognad leder den också till lägre sockerhalt vilket i sin tur påverkar smaken.

Forskare har nu med hjälp av bland annat det nyligen sekvensbestämde tomatgenomet identifierat den gen som bär på mutationen. Genen visade sig vara inblandad i regleringen av fotosyntesen i själva frukten och när den är muterad är den inaktiv. Fotosyntesen är den process i växten som bildar socker från koldioxid och vatten.

Forskarna modifierade tomater som bar på den inaktiva genvarianten med en intakt version av genen. Detta ledde till att halten av sockerarterna glukos och fruktos i frukten ökade med 40 procent. Även halten av antioxidanten lykopen ökade. På grund av reglerna kring genetiskt modifierade växter har forskarna inte kunnat smaka på tomaterna men de gissar att den högre sockerhalten gör tomaterna smakligare.¹³⁰

Tomater och jordgubbar med högre C-vitaminhalt

Förmågan att bilda C-vitamin gick tidigt förlorad under människans evolution. Djur som till exempel elefanter, katter, hundar och kor kan bilda C-vitamin, men inte våra närmaste släktingar som gorillor och orangutanger. Detta beror på en mutation i en gen som kallas *GLO*. *GLO*-genens enzym utgör det sista steget i bildandet av C-vitamin. Människan behöver därför tillgodogöra sig C-vitamin via kosten.

Genom att överföra en gen från gul kiwi till tomat respektive jordgubbe har forskare fått fram jordgubbar med dubbelt så hög halt av C-vitamin och tomater med upp till sex gånger mer C-vitamin än kontrollmaterialet. Tomatlinjerna med de högsta halterna saknade frön eller producerade frön som inte var livskraftiga. Potatis modifierades med motsvarande gen från backtrav vilket ledde till knölar med tre gånger så mycket C-vitamin som den omodifierade potatisen.¹³¹

Socketbetans blomningsgen identifierad

Socketbetan lagrar stora mängder socker i sin förtjockade rot och är en ekonomiskt viktig gröda i Europa. Socketbetans vilda släkting, strandbetan, blommar ofta redan under sitt första år och producerar inte några betor. Den domesticerade socketbetan däremot bygger upp en stor rot som skördas innan plantan går i blom år två. Socketbetor kan stocklöpa, vilket innebär att de blommar redan första året. Detta är något som socketbetsodlare försöker undvika eftersom rottillväxten upphör när betan blommar. Socketbetorna sås därför vanligtvis tidigt på våren och skördas på hösten. Om socketbetan skulle planteras på hösten skulle den låga temperaturen under vintern göra att betan blommade redan på våren och därmed inte hinna producera några större betor. Det finns med andra ord en genetisk skillnad mellan vilda och domesticerade betor, men även mellan olika socketbetsorter när det gäller blomningstid.

Forskare från Umeå Plant Science Centre har tillsammans med forskare från Tyskland studerat dessa skillnader. De frågade sig vilka skillnaderna var på gennivå, hur den skillnaden utvecklats under domesticeringens gång och om den ansvariga genen skulle kunna användas för att kontrollera blomningstiden och därmed öka sockerhalten. De har nu identifierat den gen som bestämmer om och när socketbetan ska blomma. För att verifiera att de hittat den gen de sökte efter, hämmades genen med hjälp av genmodifiering. Den modifierade betan blommade inte vilket var det slutliga beviset för att rätt gen hittats.¹³²

Långtidsstudier av genetiskt modifierade grödor

I en översiktsartikel har forskare analyserat ett antal tidigare publicerade studier som undersökt potentiella hälsoeffekter av genetiskt modifierade grödor. De analyserade 12 långtidsstudier (mer än 90 dagar till upp till två år) och 12 flergenerationsstudier (från två till fem generationer). Resultaten från de sammanlagt 24 studierna visar enligt forskarna inte på några hälsorisker.

De små skillnaderna som observerades i vissa studier föll inom ramen för den normala biologiska variationen.¹³³

Förslag till ändring av honungsdirektivet

I september 2011 meddelade EU-domstolen en dom som gällde pollen från en genetiskt modifierad majs i honung. Majsens är godkänd för livsmedel, foder och odling inom EU. Enligt domstolen har dock pollenet inget marknadsgodkännande och är därför inte tillåtet i honung. Domen grundades på att domstolen ansåg att pollen är en ingrediens i honung.

Detta påverkar även honung utan pollen från GMO. Om pollen är en ingrediens så ska det nämligen deklarerats och honung märkas ”Innehåller honung och pollen”

I slutet av september antog därför EU-kommissionen ett förslag till ändring av honungsdirektivet. I enlighet med internationella standarder så definieras i förslaget pollen som en naturlig beståndsdel i honung och inte som en ingrediens.¹³⁴

(För mer information om pollendomen, se Genteknikens utveckling 2011)

Referenser

¹ Lander et al, Nature 409:860 (februari 2001)

² ENCODE: The human encyclopaedia, Nature News (5 september 2012); The ENCODE Project Consortium, Nature 489:57 (september 2012); Landt et al, Genome Research 22:1813 (september 2012); Park et al, Genome Research 22:1626 (september 2012)

³ The 1000 Genomes Project Consortium, Nature 491:56 (november 2012)

⁴ O’Huallachain, PNAS 109:18018 (oktober 2012); O’Huallachain, Cell Cycle 12:5 (januari 2013)

⁵ Fu et al, Nature 493:216 (januari 2013)

⁶ Fathers bequeath more mutations as they age Nature News (22 augusti 2012); Kong et al, Nature 488:471 (augusti 2012)

⁷ Timmann et al, Nature, 489:443 (augusti 2012)

⁸ Luo et al, American Journal of Human Genetics 91:38 (juli 2012)

⁹ Michaelson et al, Cell 151:1431 (december 2012)

¹⁰ Veltman & Brunner, Nature Review Genetics 13:565 (augusti 2012); O’Roak et al, Nature Genetics 43:585 (maj 2011); Sanders et al, Nature 485:237 (maj 2012); Neale et al, Nature 485:242 (maj 2012); Iossifov et al, Neuron 74:299 (maj 2012)

¹¹ Momeni et al, Translational Psychiatry 2:e91 (mars 2012)

¹² Study links genes to melanoma development Nature News (9 maj 2012); Berger et al, Nature 485:502 (maj 2012)

¹³ Jonsson et al, Nature 488:96 (augusti 2012)

¹⁴ Swartling et al, Cancer Cell 21:601 (maj 2012)

¹⁵ Stephens et al, Nature 486:400 (juni 2012)

¹⁶ Gray & Druker, Nature, 486:328 (juni 2012); Curtis et al, Nature 486:346 (juni 2012); Shah et al, Nature 486:395 (juni 2012); Ellis et al, Nature 486:353 (juni 2012); Banerji et al, Nature 486:405 (20 juni 2012)

¹⁷ Madanikia et al, American Journal of Medical Genetics Part A, 158A, 3056 (november 2012)

¹⁸ Tanaka et al, The American Journal of Human Genetics, 90:511 (mars 2012)

¹⁹ Govindan et al, Cell 150:1121 (september 2012)

²⁰ Imilienski et al, Cell 150:1107 (september 2012)

²¹ Chen et al, Cell 148:1293 (mars 2012); The rise of “narciss-ome”, Nature News (16 mars 2012); Examining his own body, Science Now (16 mars 2012)

²² Norway to bring cancer-gene tests to the clinic, Nature News (2 februari 2012)

²³ Gunnarsson et al, Leukemia & Lymphoma doi:10.3109/10428194.2012.751530 (21 november 2012)

²⁴ Genomics, plain and simple, Nature, News Feature 483:20 (mars 2012); Puffenberger et al, PLoS ONE 7: e28936 (januari 2012)

²⁵ Martien et al, Nature 491:393 (2012)

²⁶ Ellegren et al, Nature 491:756 (november 2012)

²⁷ Qiu et al, Nature Genetics 44:946 (augusti 2012)

-
- ²⁸ Zhang et al, *Nature* 490:49 (oktober 2012)
- ²⁹ Ramsköld et al, *Nature Biotechnology* 30:777 (juli 2012)
- ³⁰ Rapid test pinpoints newborns' genetic diseases in days, *Nature News* (3 oktober 2012); Saunders et al, *Science Translational Medicine* 4, 154ra135 (oktober 2012)
- ³¹ DNA-sequencer stymie superbug spread, *Nature News* (14 november 2012)
- ³² DNA sequencing without the fuss, *Science Now* (25 mars 2012); Gundlach et al, *Nature Biotechnology* 30:349 (mars 2012)
- ³³ Barrès et al, *Cell Metabolism* 15:405 (mars 2012)
- ³⁴ Shenker et al, *Human Molecular Genetics* 22:843 (2013)
- ³⁵ Lian et al, *Cell*, 150:1135 (september 2012)
- ³⁶ Klengel et al, *Nature Neuroscience* 16:33 (december 2012); Szyf, *Nature Neuroscience* 16:2 (december 2012)
- ³⁷ Fetal genome deduced from parental DNA, *Nature News* (6 juni 2012); Kitzman et al, *Science Translational Medicine* 4, 137ra76 (juni 2012)
- ³⁸ Skafidas et al, *Molecular Psychiatry* doi: 10.1038/mp.2012.126 (11 september 2012)
- ³⁹ Olmos et al, *The Lancet Oncology* 13:1114 (november 2012)
- ⁴⁰ UK sets sight on gene therapy in eggs, *Nature News* (24 januari 2012)
- ⁴¹ Zheng et al, *PNAS* 109:11975 (juli 2012)
- ⁴² Martin & Raphael, *Neuron* 75:188 (juli 2012); Akil et al, *Neuron* 75:283 (juli 2012)
- ⁴³ New Breeding Techniques: http://ec.europa.eu/food/plant/gmo/new_breeding_techniques/index_en.htm
- ⁴⁴ Mussolino & Cathomen, *Current Opinion in Biotechnology* 23:644 (2012); Monya Baker, *Nature Methods* 9:23 (2012); Simon W.L. Chan, *Trends in Biotechnology* 28:12 (2012); Curtin et al, *The Plant Genome* 5:42 (2012); Fauser et al, *PNAS* 109:7535 (2012); Tzfira et al, *Plant Biotechnology Journal* 10:373 (2012); Sun et al, *Molecular Biosystems* 8:1255 (2012); Garrels et al, *Trends in Biotechnology* 30:386 (2012); Wood et al, *Science* 333:307 (2012); Bultmann et al, *Nucleic Acids Research* 40:5368 (2012); Zeevi et al, *Plant Physiology* 158:132 (2012); Gupta et al, *Plant Biotechnology Journal* 10:783 (2012)
- ⁴⁵ Method of the Year 2011 *Nature Methods*; Editorial 9:1 (2012)
- ⁴⁶ Breakthrough of the Year, *Science* Editorial 338:1511 (2012)
- ⁴⁷ Streubel et al, *Nature Biotechnology* 30:593 (2012); Valton et al, *The Journal of Biochemical Chemistry* 287:38427 (2012); Reyon et al, *Current Protocols in Molecular Biology* 12.15.1-12.15.14 (October 2012); Reyon et al, *Nature Biotechnology* 30:460 (2012); Nga-Sze Mak et al, *Science* 335:716 (2012); Sun et al, *Molecular Biosystems* 8:1255 (2012); Moore et al, *PLoS ONE* 7:e37877 (May 2012)
- ⁴⁸ Rice pathogen is added to list of bioterror agents, *Nature News in brief* 455:1163 (2008)
- ⁴⁹ Li et al, *Nature Biotechnology* 30:390 (maj 2012)
- ⁵⁰ SESVanderHave and Cellectis collaboration SESVanderHave, *News* (30 januari 2012)
- ⁵¹ Carlson et al, *Molecular Therapy-Nucleic Acids* 1, e3; doi:10.1038/mtna.2011.5 (24 januari 2012)
- ⁵² Hütter et al, *New England Journal of Medicine* 360:692 (2009)
- ⁵³ Gaj et al, *Nature Methods* 9:805 (2012); The Scripps Research Institute, *News Release* (1 juli 2012)
- ⁵⁴ Bedell et al, *Nature* 491:115 (2012)
- ⁵⁵ Carlson et al, *PNAS* 109:17382 (2012)
- ⁵⁶ Lei et al, *PNAS* 109:17484 (2012); Ishibashi et al, *Biology Open* 1:1273 (2012)
- ⁵⁷ Liu et al, *Journal of Genetics and Genomics* 20:209 (2012)
- ⁵⁸ Watanabe et al, *Nature Communications* 3:1017 (2012)
- ⁵⁹ Cong et al, *Science* 339:819 (2013); Mali et al, *Science* 339:823 (2013); John van der Oost, *Science Perspectives* 339:768 (2013)
- ⁶⁰ Cropomics, <http://www.cropomics.com/>
- ⁶¹ Morflora, <http://www.morflora.com/>; Peretz et al, *Plant Physiology* 145:1251 (2007); Mozes-Koch et al, *Plant Physiology* 158:1883 (2012)
- ⁶² Imai et al, *Nature* 486:420 (maj 2012); Mutant-flu paper published, *Nature News* 485:13 (maj 2012); US biosecurity board revises stance on mutant-flu studies, *Nature Breaking News* (30 mars 2012); Mutant-flu researchers backs down plan to publish without permission, *Nature News* (24 april 2012); Second mutant-flu paper published, *Nature News* (21 juni 2012); Herfst et al, *Science* 336:1534 (juni 2012)
- ⁶³ Marazzi et al, *Nature* 483:428 (mars 2012)
- ⁶⁴ Everitt et al, *Nature* 484:519 (2012)
- ⁶⁵ Bale et al, *PLoS Pathogens* 8:e1002916 (september 2012)
- ⁶⁶ Nobelforsamlingens pressmeddelande (8 okt 2012); Yamanaka, *Cell Stem Cell* 10, 678 (juni 2012); The HD iPSC Consortium, *Cell Stem Cell*, 264 (juni 2012)
- ⁶⁷ Schwartz et al, *The Lancet* 379:713 (januari 2012)
- ⁶⁸ Hanson et al, *Acta Ophthalmologica* DOI: 10.1111/j.1755-3768.2011.02358.x (26 januari 2012)

- ⁶⁹ Nakano et al, *Cell Stem Cell* 10:771 (juni 2012)
- ⁷⁰ The HD iPSC Consortium, *Cell Stem Cell* 11:264 (augusti 2012)
- ⁷¹ Guinea pig heart beat with human cells, *Nature News* (5 augusti 2012); Shiba et al, *Nature* 489:322 (augusti 2012)
- ⁷² HandsOn:Biobanks, 20-21 september 2012, Uppsala; Biobanks: Advancing Science and Serving Society in the 21st Century, 7-9 november 2012, Granada (Spanien)
- ⁷³ Nasir et al, *BMC Evolutionary Biology* 12:156 (september 2012); Caetano-Anollés & Nasir, *Frontiers in Genetics* 3:1 (september 2012)
- ⁷⁴ Gorilla joins the genome club, *Nature News* (7 mars 2012); Scally et al, *Nature* 483:169 (mars 2012); Evolution: Domesticated apes, *Nature News* (13 juni 2012); Prüfer et al, *Nature* 486:527 (juni 2012)
- ⁷⁵ A Crystal-Clear View of an Extinct Girl's Genome, *Science News & Analysis* 337:1028 (31 augusti 2012); Meyer et al, *Science* 338:222 (augusti 2012)
- ⁷⁶ Malcolm J. Fraser Jr, *Annual Review of Entomology* 57: 267 (2012); Morrison & Alphey, *Outlooks on Pest Management* 23:65 (2012)
- ⁷⁷ Garver et al, *PLoS PATHOGENS* 8: e1002737 (2012)
- ⁷⁸ Isaacs et al, *PNAS* 109:E1922(2012)
- ⁷⁹ Wang et al, *PNAS* 109:12734 (2012)
- ⁸⁰ Harris et al, *Nature Biotechnology* 30:828 (2012)
- ⁸¹ Lacroix et al, *PLoS ONE* 7: e2771 (2012)
- ⁸² Brazil tests GM mosquitoes to fight Dengue, *Nature News* (11 April 2012)
- ⁸³ Catteruccia et al, *Malaria Journal* 8(Suppl 2):S6 (2009)
- ⁸⁴ Morrison et al, *PLoS ONE* 7:e50922 (2012)
- ⁸⁵ Animals engineered with pinpoint accuracy *Nature News* (2 oktober 2012); Javed et al, *PNAS* 109:16811 (oktober 2012)
- ⁸⁶ Teule et al, *PNAS* 109:923 (januari 2012)
- ⁸⁷ Lu et al, *Nature* 487:362 (2012)
- ⁸⁸ Kathage & Qaim, *PNAS* 109:11652 (2012)
- ⁸⁹ Krishna & Qaim, *Agricultural Systems* 107:47 (2012)
- ⁹⁰ Møldrup et al, *Plant Biotechnology Journal* 10: 435 (2012)
- ⁹¹ Cock et al, *Science* 338:1206 (2012)
- ⁹² Truksa et al, *Molecular Breeding* 23:1 (2009)
- ⁹³ Petrie et al, *PLoS ONE* 7:e49165 (2012)
- ⁹⁴ Nykiforuk et al, *Transgenic Research* 21:367 (2012)
- ⁹⁵ Li et al, *Plant Biotechnology Journal* 10:862 (2012)
- ⁹⁶ Plant nutrition: Rooting for more phosphorus, *Nature News & Views* 488:466 (2012)
- ⁹⁷ López-Arredondo & Herrera-Estrella, *Nature Biotechnology* 30:889 (2012)
- ⁹⁸ Gamuyao et al, *Nature* 488:535 (2012)
- ⁹⁹ Pei et al, *PLoS ONE* 7:e43501 (2012)
- ¹⁰⁰ Chester et al, *PNAS* 109:1176 (januari 2012)
- ¹⁰¹ Green Genomes, *Science Newsfocus* 332:1372 (2011)
- ¹⁰² Weng et al, *Science* 337:960 (2012)
- ¹⁰³ Tree's leaves genetically different from its roots, *Nature News* (10 augusti 2012);
- ¹⁰⁴ Gerlinger et al, *New England Journal of Medicine* 366:883 (2012).
- ¹⁰⁵ Garcia-Mas et al, *PNAS* 109:11872 (2012)
- ¹⁰⁶ Guo et al, *Nature Genetics* 45:51 (2012)
- ¹⁰⁷ D'Hont et al, *Nature* 488:213 (2012)
- ¹⁰⁸ The International Barley Genome Sequencing Consortium, *Nature* 491:711 (2012)
- ¹⁰⁹ Zhang et al, *Nature Communication* December 27 (2012)
- ¹¹⁰ Xu et al, *Nature Genetics* 45:59 (2012)
- ¹¹¹ Wu et al, *Genome Research* 23:396 (2013)
- ¹¹² Wang et al, *Molecular Ecology* doi: 10.1111/mec.12131 (21 november 2012)
- ¹¹³ Zhang et al, *Nature Genetics* 30:549 (2012)
- ¹¹⁴ Varshney et al, *Nature Biotechnology* 30:83 (2012)
- ¹¹⁵ Wang et al, *Nature Genetics* 44:1098 (2012)
- ¹¹⁶ O'Connell, *Nature Genetics* 44:1060 (2012)
- ¹¹⁷ Curtis et al, *Nature Communications* 492:59 (2012)
- ¹¹⁸ Morin et al, *PNAS* 109:17501(2012)
- ¹¹⁹ Xu et al, *Biotechnology Advances* 30:1171 (2012); Ahmad et al, *Biotechnology Advances* 30:524 (2012); Pelosi et al, *Biotechnology Advances* 30:440 (2012); Fischer et al, *Biotechnology Advances* 30:434 (2012); Scotti et al, *Biotechnology Advances* 30:387 (2012); Ling et al, *PLoS ONE* 7:e35688 (april 2012)

-
- ¹²⁰ First plant-made drug on the market, Nature News 485:160 (May 8, 2012); HIV drugs made in tobacco Nature Biotechnology, News 29:852 (2011)
- ¹²¹ Tran et al, PNAS 110:14 (2012)
- ¹²² Genetically engineered tomatoes decrease plaque build-up in mice, American Heart Association, News (5 november 2012)
- ¹²³ Seralini et al, Food and Chemical Toxicology 50:4221 (2012)
- Trailer till filmen Tous Cobayes: <http://www.youtube.com/watch?v=Wyubtjh3H5w>
- ¹²⁴ De franska akademiernas uttalande: <http://www.academie-sciences.fr/activite/rapport/avis1012.pdf> - Engelsk översättning: <http://www.slideshare.net/Revkin/translation-of-french-science-academies-critique-of-controversial-gm-corn-study>; EUSJAs uttalande: www.eusja.org/eusja-statement-on-embargoes-and-manipulation
- ¹²⁵ Uttalande från BUAV: www.buav.org/article/1112/buav-criticises-cruel-gm-food-rat-experiment
- ¹²⁶ Nour-Eldin et al, Nature 488:531 (2012); New technology eliminates toxins, Köpenhamns universitet, nyheter (5 augusti 2012)
- ¹²⁷ Butelli et al, The Plant Cell 24:1242 (mars 2012)
- ¹²⁸ Uddenberg et al, Plant Physiology 161: 813 (2012)
- ¹²⁹ Abe et al, Nature Biotechnology 30:174 (February 2012)
- ¹³⁰ Powell et al, Science, 336:1711 (6 juli 2012)
- ¹³¹ Drouin et al Current Genomics 12:371 (2011); Bulley et al, Plant Biotechnology Journal 10:390 (2012)
- ¹³² Pin et al, Current Biology 22:1 (19 juni 2012)
- ¹³³ Snell et al, Food and Chemical Toxicology 50:1134 (2012)
- ¹³⁴ Food: Commission proposes clearer rules on status of pollen in honey. Pressmeddelande EU-kommissionen (21 september 2012)