

Genteknikens utveckling 2007

Denna rapport baserar sig på en genomgång av vad tjugofem olika vetenskapliga tidskrifter publicerat under år 2007.¹ Uppmärksamhet har ägnats både åt de vetenskapliga rapporter som publicerats i tidskrifterna, och det redaktionella material, som gett annan relevant information och vägledning till intressanta rapporter publicerade i andra tidskrifter.

Innehåll

Highlights: Några viktiga upptäckter och trender under 2007

Av allmänt intresse	3
Av betydelse för reglering och tillsyn	5

1. Genmodifiering och kloning - tillämpningar

1.1 Livsmedelsproduktion	8
1.2 Läkemedel och hälsa	13
1.3 Syntetisk biologi, industri och miljö	17
1.4 Odling av och risker kring GMO	21

2. Gentester, genterapi och stamceller

2.1 Gentester	26
2.2 Genterapi	30
2.3 Stamceller	32

3. Genteknik i forskning

3.1 Genomforskning och systembiologi	35
3.2 Skillnader mellan individer, sannolikhetsgener och vår historia	38
3.3 Studera annat med genteknik	42

4. Den gentekniska redskapsbodens utveckling

5. Referenser

Highlights: Några viktiga upptäckter och trender under 2007

Här följer presentationer av särskilt viktiga upptäckter och tendenser, som beskrivs noggrannare längre fram i rapporten. Först kommer ett antal saker av allmänt intresse, därefter sådant som kan vara betydelsefullt att observera för dem som i statsmaktens olika grenar har ansvar för reglering eller tillsyn kring genteknik.

Av allmänt intresse

Inducerade pluripotenta stamceller och terapeutisk kloning av primat

Forskare har under 2007, från celler i mänsklig hud, lyckats få fram celler som är lika duktiga som embryonala stamceller på att dela sig och utvecklas till kroppens alla olika celltyper. Dessa celler har döpts till inducerade pluripotenta stamceller. För att skapa dem har forskarna fört in extra kopior av tre olika mänskliga gener i hudcellerna, vilket gjort att cellerna bildat mer än normalt av tre olika reglerande proteiner. Detta har varit tillräckligt för att dirigera om cellerna till att uppföra sig som embryonala stamceller. Man hoppas nu att denna teknik ska öppna möjligheter att designa individualiserade stamcellsterapier (det vill säga terapier utan risk för avstötning) utan att man ska behöva vare sig klona mänskliga embryon eller förstöra embryon för att utvinna embryonala stamceller. Därtill har forskare för första gången lyckats genomföra så kallad terapeutisk kloning på en primat. Från en rhesusapa skapades ett klonat embryo, från vilket man sedan lyckades utvinna embryonala stamceller.

Gener kartlagda som påverkar sannolikheten för olika sjukdomar

Under året har det skett ett genombrott inom den forskning som försöker identifiera de gener, som kan finnas i olika varianter och påverkar risken för olika sjukdomar. Medan man vid årets början bara kände till enstaka gener som påverkade risken för några av de sjukdomar som har en ärftlig komponent känner vi idag till var de gener ligger som orsakar en betydande andel av den ärftliga risken för västerlandets vanligaste sjukdomar. Bortåt hundra olika gener har under året identifierats, som påverkar risken för bland annat prostatacancer, bröstcancer, tjocktarmscancer, ungdomsdiabetes, Crohns sjukdom, ledgångsreumatism, MS, SLE, psoriasis, åldersdiabetes, fetma, arteroskleros, hjärtflimmer, hjärtinfarkt, stroke, gallsten, grön starr, makuladegeneration, Alzheimers sjukdom, astma, autism, bipolär sjukdom och schizofreni. Och därtill ett antal gener som påverkar risken att drabbas av sjukdomar vid möten med somliga mikroorganismer, bland annat malariaparasit, tuberkelbakterie och HIV. Dessa upptäckter anses komma att få stor betydelse för att förstå vad som händer i kroppen vid dessa sjukdomar och för utvecklingen nya behandlingar och läkemedel. Kanske kan de också med tiden leda till att gentester används för att välja mellan olika mediciner och behandlingar, och till att utforma personaliserade livsstilsråd och andra förebyggande insatser. Dessa möjligheter aktualiserar svåra frågor om vem som ska få tillgång till svaret på tester, och hur man själv hanterar och reagerar på kunskap om förhöjda eller minskade sannolikheter för olika sjukdomar.

Personaliserad medicin

För första gången har en myndighet krävt att ett läkemedel ska märkas med information om att människor med vissa genvarianter bör dosera läkemedlet annorlunda än andra människor. Det gäller det blodförtunnande medlet wafarin, som enligt de amerikanska myndighe-

ternas nya rekommendationer ska ges med lägre startdos för de patienter som har en speciell variant av genen för ett av de enzymer som i levern bryter ner läkemedel och andra gifter. Samtidigt har flera företag i USA börjat erbjuda privatpersoner omfattande genetiska undersökningar (kallade genotypning), som sägs visa vilka varianter man har av ett stort antal olika gener som påverkar risken för olika sjukdomar. Många forskare är dock skeptiska och menar att det med dagens kunskaper är omöjligt att omsätta resultatet av sådana tester till meningsfulla råd och rekommendationer.

Kartläggning av skillnader mellan individer ger kunskap om människans evolution

Ökade kunskaper om skillnaderna på DNA-bokstavs nivå mellan olika individer har också lett till nya insikter om människans biologiska historia. Då man analyserat graden av variation mellan individer i olika delar av genomet har man hittat inte mindre än 300 olika regioner, där extremt låg grad av variation visar att där troligen ligger en gen, som relativt nyligen råkat ut för en mutation, som gett ökad överlevnadsförmåga och därigenom gynnats av naturligt urval. I dessa regioner hittar man bland annat gener som påverkar förmågan att hantera olika infektionssjukdomar, förmågan att bryta ner olika livsmedel och förmågan att genom hudfärg, kroppsbyggnad m.m. anpassa sig till olika klimat. Det är alltså frågan om genförändringar som underlättat för människan att överleva i nya miljöer och hjälpt henne att utnyttja nya sorters livsmedel. Däremot inte genförändringar som förfaller påverka hjärnans eller nervsystemets funktion.

Syntetisk biologi

Under året har de forskare vunnit mark som, inspirerade av klassiska mekaniska ingenjörers uppsättningar av standardiserade kugghjul, axlar och vevarmar, försöker skapa en standardiserad uppsättning gener, styrsekvenser och förenklade bakterier, som skulle kunna användas för att bygga komplexa biologiska maskiner. Exempelvis har en rad projekt under året rapporterats, där man fört ihop en rad olika gener och styrsekvenser i en och samma mikroorganism, som därigenom fått förmåga att tillverka en eftertraktad kemikalie. Ett helt nytt sätt har presenterats för att på ett liknande sätt skapa genmodifierade bakterier som fungerar som sensorer/detektorer för olika miljögifter.. Forskare har också rapporterat viktiga steg på vägen mot att skapa "nedskalade" bakterier, som man hoppas ska vara billiga i drift och inte ägna sig åt något annat, än det genteknikerna vill att de ska utföra. En forskargrupp har i ett första steg visat att man utan uppenbara problem kan amputera bort 14 % av arvsmassan från genteknikernas favoritorganism *Escherichia coli*. En annan grupp har lyckats ta ett helt genom från en bakterie, stoppa in det i en närbesläktad bakterie som berövats sin arvs massa, och fått bakterien att växa och dela sig. Denna lyckade genomtransplantation antyder att det i princip kan vara möjligt att byta ut en bakteries hela arvs massa mot ett konstgjort nytt genom.

Läkemedels- och vaccinproduktion i växter

Under året har ett flertal forskargrupper rapporterat om lyckade försök med att producera olika typer av proteiner för läkemedels- och vaccinfremställning i växter. I USA har odlingar av genmodifierat ris i vars korn det bildas mänskliga mjölkproteiner, getts klartecken. Syftet med projektet är att de mjölkproteiner som bildas i riset skaförebygga diarrésjukdomar, något som är speciellt viktigt för barn utan tillgång till bröstmjolk.

Genmodifierade grödor på stark frammarsch i utvecklingsländer

Den globala odlingsarealen med genmodifierade grödor fortsätter att öka, och den kraftigaste ökningen sker nu i utvecklingsländerna. De genmodifierade grödor som i nuläget odlas kommersiellt i dessa länder är framförallt sorter som förädlats fram av västerländska växtbioteknikföretag, men exemplen på forsknings- och utvecklingsprojekt kring transgena grödor i utvecklingsländerna blir stadigt fler och fler. Ofta rör det sig om för regionen viktiga stapelgrödor som banan och kassava. Ett intressant exempel på en gröda som gjorts resistent mot en allvarig virussjukdom publicerades under året av en sydafrikansk forskar-

grupp. Genom att överföra en inaktiv virusgen till majs har man fått fram plantor som är resistenta mot ”maize streak virus”, en sjukdom som endast påträffas i Afrika och på omkringliggande öar i Indiska oceanen, och som kan slå ut en hel skörd.

Nya metoder för att förhindra genspridning

Oron över vilka effekter en introduktion av främmande gener i populationer av vilda släktingar kan få för ekosystemen har gjort att nya metoder för att förhindra genspridning utvecklats. Bland annat har kanadensiska och kinesiska forskare utvecklat en metod som till 100 % avlägsnar den tillförda genen från pollen och frön. Samma metod skulle, enligt forskarna, kunna användas för att specifikt avlägsna tillförda gener i de ätbara delarna av grödan.

Nya tekniker för att erhålla grödor med resistens mot insekter och virus

Ett antal nya strategier för att erhålla insektsresistenta grödor har publicerats under året. Man har bl.a. med hjälp av den Nobelprisbelönade tekniken RNA interferens (RNAi) lyckats förädla fram plantor med lika effektivt insektskydd som de *Bt*-grödor som idag odlas kommersiellt. Samma metod har även använts för att göra grödor resistenta mot olika typer av virusjukdomar.

Artificiella minikromosomer för genmodifiering av växter

En grupp forskare har överfört en artificiell minikromosom till majs med lyckat resultat. Minikromosomen kopierades och överfördes till nästa generation på samma sätt som de övriga majskromosomerna. Fördelarna med att introducera nya gener via en separat kromosom är, enligt forskarna, att man kan överföra flera gener vid samma transformationstillfälle, och att man slipper det mödosamma arbetet med att identifiera var i växtens DNA genen hamnat och hur många kopior som integrerats.

Av intresse för reglering och tillsyn

Hälsorisker med klonad mat?

Både i USA och inom EU har utredningar skett kring frågan om det kan finnas hälsorisker för konsumenter med mat från klonade djur eller avkommor till sådana. Inget har framkommit som kan tyda på att sådana risker skulle kunna finnas. Frågor om djurskydd och djuretik har inte omfattats av dessa diskussioner.

Generiska GM-läkemedel

Under året har patent gått ut på tidiga läkemedel framställda av genmodifierade mikroorganismer. Medan EU i god tid utformat ett regelverk för att hantera tillstånd och riskvärdering av generiska så kallade ”biosimilars” och gett tillstånd till en handfull producenter av sådana har inget regelverk kommit på plats i USA. Teoretiskt skulle det därför vara möjligt för vem som helst att, utan säkerhetsgranskning, sätta upp produktion av generiskt erythropoietin och tillväxthormon i USA och sälja detta via postorder.

Cosmeuticals

Flera mindre företag säger sig vara på väg att börja tillverka och sälja produkter med proteiner i gränslandet mellan läkemedel och kosmetika, exempelvis hudvårdskrämer med rekombinant tillverkade proteiner som påstås stimulera nybildning av hud.

GM Hälsokost/naturläkemedel

Framsteg har i den vetenskapliga litteraturen rapporterats om produktion av olika naturläkemedel från genmodifierade organismer. Detta både genom att låta genmodifierade mik-

roorganismer bilda eftertraktade ämnen i cellkulturoch genom att genmodificera växter, så att ämnena bildas i deras blad.

Läkemedel och vacciner i växter

Som tidigare nämnts pågår ett flertal projekt där målet är att, med hjälp av genteknik, producera läkemedel och vaccin i växter. Odling av denna typ av växter kan komma att kräva en annan typ av riskvärdering än de genmodificerade grödor som hittills hanterats av europeiska myndigheter, då de designats för att ha en biologisk effekt på människor och/eller högre djur.

Sanerande och minsökande växter

Intressanta frågor om utsläpp av genmodificerade växter reses också av ett antal projekt, där växter förändrats för att kunna sanera miljögifter ur mark och vatten. Samt av en genmodificerad blomma, som byter färg när den växer i närheten av en nedgrävd landmina, och som därför skulle kunna användas för att hitta sådana innan de hunnit skada någon människa.

Malariafria genmodificerade myggor?

Diskussioner pågår också bland forskare om möjligheten att konstruera genmodificerade myggor som är resistenta mot malariaparasiten, och som skulle kunna tränga ut sina sjukdomsbärande artfränder. Även om det är oklart om en sådan mygga någonsin kommer att konstrueras reser själva förekomsten av sådana funderingar komplicerade frågor om utsläpp av genmodificerade insekter i naturen.

Gensyntes och bioterrorism

Under året har en diskussion pågått om hur samhällen skulle kunna skydda sig mot de potentiella risker som skulle uppstå ifall skolade molekylärbiologer och gentekniker ansluter sig till terroristgrupper, och utnyttjar offentlig kunskap om gensekvenser hos farliga virus till att beställa DNA med dessa sekvenser och starta produktion av konstgjorda dödliga virus. I USA har företag som syntetiserar DNA frivilligt satt upp ett system för att screena alla beställningar för potentiellt farliga sekvenser. Frågan har rests om sådana sekvenser över huvud taget, som idag, bör publiceras offentligt, eller om de ska "låsas in" och bara vara tillgängliga för en smalare krets.

Konflikt kring immaterialrätt hotar utveckling av vaccin om fågelinfluensan hoppar till människa

Möjligheterna att snabbt skapa tillräckliga mängder vaccin ifall ett fågelinfluensavirus börjar spridas mellan människor blockeras för närvarande av oenighet mellan Indonesien och Världshälsoorganisationen (WHO) kring de ekonomiska rättigheterna att använda gener från de virus som isolerats i Indonesien vid tillverkning av vacciner. Indonesien är det land där flest människor under senare år smittats av fågelinfluensaviruset H5N1. Vid WHO finns en mekanism där läkare och forskare från olika länder delar med sig av prover från olika influensavirus för forskning, övervakning och vaccinutveckling. Med hänvisning till internationella avtal om genetisk mångfald och överföring av genetiskt material har Indonesien under året vägrat att lämna ut prover från dessa virus. För att åter delta i utbytet kräver landet bättre garantier än idag för att Indonesien, till överkomliga priser, ska få tillgång till de vacciner som rikare länder kan komma att producera med hjälp av information från dessa virus, och att man får del av de inkomster en sådan produktion kan ge.

Kommersiella multigentester

Ett antal företag i USA har under året börjat erbjuda kunder omfattande tester av ett stort antal gener, som påverkar risken för olika sjukdomar. Redaktionerna för de stora medicinska genetiska tidskrifterna tvivlar på att sådana tester i dagsläget kan ge medicinskt meningsfull information. I USA utformas nu regelsystem för att kvalitetssäkra denna typ av tester. I Sverige får sådana tester bara utföras efter tillstånd från Socialstyrelsen, som bara

får ge tillstånd om det finns medicinska anledningar till testerna. Eftersom prover för sådana tester kan skickas i vanliga kuvert kan det dock bli fullt möjligt att, utan att flytta sig från landet, utnyttja sådana tjänster som erbjuds i andra länder.

Sekvensering av hela genom från enskilda människor

Under året har tre enskilda människors hela genom sekvensbestämts, och ett företag erbjuder sig nu att utföra samma tjänst mot betalning. Inom några år tror forskare att teknikerna utvecklats dithän att det kan vara möjligt att sekvensbestämma hela individers genom för mindre än 1000 dollar. Detta reser frågor både om finansiering av sådan sekvensering och om hur informationen från undersökningar sedan ska hanteras.

Stamcells forskning reser frågor om blandningar av människor och djur

I vissa typer av stamcells forskning förs mänskliga embryonala stamceller in i vuxna djur eller i djurembryon. I bägge fallen bildas så kallade chimärer, djur som innehåller blandningar av celler med olika ursprung. Under året har International Society for Stem Cell Research utarbetat förslag till etiska riktlinjer för forskningen. Dessa tillåter att man fortsätter skapa bägge typerna av chimärer. Däremot förbjuder de att två sådana chimärer paras med varandra då möjligheten finns att två mänskliga könsceller befruktar varandra inne i ett djur.

1. Genmodifiering och kloning - tillämpningar

Under året har mycket arbete pågått med att utveckla nya genmodifierade mikroorganismer, växter och djur för en rad praktiska tillämpningar. Dessutom pågår en intressant utveckling för att standardisera och slimma olika gentekniska komponenter (som gener, styrsekvenser och mikroorganismer) för att framtidens gentekniker ska kunna foga ihop olika komponenter till komplexa biologiska maskiner som exempelvis syntetiserar värdefulla kemikalier, detekterar miljögifter eller bryter ner farliga ämnen.

1.1 Livsmedelsproduktion

Under året har en rad nya sätt att genmodifiera växter presenterats, som syftar till allt från att öka växternas motståndskraft mot olika angripare (som svampar, virus och insekter) till att ge nyttigare eller godare mat, minska övergödningen och skapa köttfria alternativ för vegetarianer. Därtill har en rad nya genmodifierade mikroorganismer utvecklats, som kan bilda olika livsmedelstillsatser eller tillverka enzymer, som på olika sätt modifierar livsmedel.

Genmodifierade mikroorganismer för livsmedelsindustrin

En rad olika enzymer som används i livsmedelsindustrin tillverkas sedan många år av genmodifierade mikroorganismer. Ett nytt sådant enzym, som börjat säljas under året, bryter ner aminosyran aspargin, som deltar då det cancerframkallande ämnet akrylamid bildas när exempelvis bröd bakas eller potatischips friteras. Om enzymet tillsätts till degen eller råvaran före upphettning minskar mängden akrylamid i exempelvis kakor och chips med mellan 50 och 90 %.²

Vidare tillverkas allt fler livsmedelstillsatser (som vitaminer, smakämnen och sötningsämnen) av genmodifierade bakterier eller svampar, som fått nya eller förändrade gener, som gör att de tillverkar ämnena i relativt stor mängd och/eller till relativt låg kostnad. En rad forskningsprojekt har under året rapporterats, där bakterier eller encelliga svampar tillförts en eller flera nya gener, så att de kan tillverka olika smakämnen eller andra livsmedelstillsatser. Exempel på detta är vanillin,³ beta-karoten,⁴ de två kalorisnåla sötningsämnen xyli-⁵tol och sorbitol⁶ samt sockret L-ribulos, som fungerar som råvara när man tillverkar andra sällsynta sockerarter.⁷

Genmodifierad bagerijäst

Därtill kan det i framtiden dyka upp genmodifierad jäst i de färdigformade djupfrysade degar, som butiker idag gräddar själva eller säljer till stressade människor som inte själva hinner sätta en deg, men ändå vill kunna ta ut nygräddat bröd ur sin ugn. Genom att föra in en ny gen (kallad CRZ1) har forskare nämligen skapat en modifierad bagerijäst, som tål djupfrysning bättre än vanlig jäst och därtill fått ökad förmåga att jäsa brödet.⁸

Stresståliga grödor

Växter är ständigt utsatta för olika typer av stress, och när dessa påfrestningar beror på icke-biologiska faktorer kallas den abiotisk. Ett flertal forskargrupper runt om i världen arbetar med att identifiera och klona gener för ökad tolerans mot olika typer av abiotiska stressfaktorer. Man har med hjälp av genteknik tagit fram bl.a. bomull⁹ och majs¹⁰ med ökad torktolerans, frosttolerant potatis,¹¹ sötpotatis med ökad tålighet mot oxidativ stress

och kyla,¹² bovete,¹³ och mullbär¹⁴ som har förmåga att växa på salthaltiga jordar, och ris med ökad tolerans mot höga salthalter, torka och låga temperaturer.¹⁵

Till abiotisk stress räknas även de påfrestningar grödor utsätts för när de odlas i jordar med höga halter av metaller. Bor är ett viktigt spårämne för både växter och djur, men vid höga koncentrationer är detta grundämne toxiskt. Toxiska nivåer av bor är ett problem i främst torra områden. Man räknar t.ex. med att 17 % av skördeförlusten vid odling av korn i södra Australien beror på för höga halter av bor i marken. Japanska forskare har, genom att öka proteinproduktionen från en av modellväxten backtravs egna gener, ökat dess tolerans för bor.¹⁶

En forskargrupp från USA har i samarbete med brasilianska forskare, studerat mekanismen bakom aluminiumtolerans och upptäckt att ett protein i rotspetsarna på hirs frigör citronsyra när det exponeras för aluminium. Citronsyran binder aluminiumet effektivt och förhindrar därmed att den toxiska metallen tas upp av rötterna. I sura jordar är aluminium ett stort problem eftersom toxiska aluminiumjoner bildas. Man räknar med att så mycket som hälften av jordens åkerarealer har detta problem, främst i Afrika, Asien och Sydamerika. Aluminiumtoleransgenen, som identifierats och klonats, slås på, d.v.s. producerar protein, enbart i närvaro av aluminium.¹⁷

Virus- och svampresistenta grödor

Forskare i Sydafrika har, med gentekniska förädlingsmetoder, framställt majs som är resistent mot ett virus, ”maize streak virus”, som i svåra fall kan leda till att en hel skörd går förlorad. Virussjukdomen förekommer endast på den afrikanska kontinenten och på omkringliggande öar i Indiska oceanen.

Den gen man tillfört är en modifierad, icke funktionsduglig, version av en av virusets egna gener. Genen ifråga producerar normalt ett protein som gör att viruset kan föröka sig. När viruset tar sig in i växtcellen känner det protein som produceras från den förändrade virusgenen igen virusets eget protein och binder till det. Detta gör att viruset inte kan föröka sig. Man kan säga att man vaccinerat majsen mot virussjukdomen.¹⁸

En annan, allt vanligare, metod för att erhålla resistens mot olika virussjukdomar är att använda sig av den Nobelprisbelönade metoden RNA-interferens (RNAi). Med denna metod kan man stänga av gener, i detta fall virusgener. Lyckade försök har gjorts på bl.a. tomat,¹⁹ kassava,²⁰ sockerbeta,²¹ papaya²² och sojaböna.²³

Banor, speciellt olika typer av kokbanor, är viktiga stapelgrödor i många tropiska länder, och det är därför inte särskilt förvånande att en av de första transgena grödorna, framställd av afrikaner, för afrikanska förhållanden, är just en banan. För uppskattningsvis 20 miljoner människor i Afrika är bananen den huvudsakliga kolhydratkällan. I t.ex. Uganda produceras årligen ca: 10 miljoner ton banor, varav över 90 % går till inhemsk konsumtion. Den transgena bananen, som är ett resultat av ett samarbete mellan ugandiska och belgiska forskare, har tillförts två kitinasgener från ris, vilket gör den resistent mot ”black sigatoka”, en svampsjukdom som kan reducera skörden med upp till 50 %. Under hösten planterades de första transgena bananplantorna på försöksstationen ”Kawanda Agriculture Research Station” i Uganda. Bananen är triploid (bär på tre kopior av varje kromosom) vilket innebär att den är steril. Detta gör naturligtvis konventionell bananföreling mycket problematisk. När det gäller transgena grödor är detta dock ett plus eftersom spridningsrisken, via pollen och frön, är försumbar.²⁴

Nya strategier för insektsresistens

Växter och insekter har i miljontals år utkämpat ett krig, och det finns alltid en överhängande risk att en insektspopulation utvecklar resistens mot de medel människan använder för att bekämpa skadeinsekter.

Flera olika former av *Bacillus thuringiensis* (*Bt*)-toxinet har under årtionden använts som insektsbekämpningsmedel, och de senaste drygt tio åren har grödor som producerar sitt eget *Bt*-toxin odlats kommersiellt. Man känner idag till drygt 500 arter av insekter som utvecklat resistens mot en eller flera typer av insekticider. Ännu har man inte sett någon resistensutveckling i samband med odling av *Bt*-grödor, däremot finns ett par exempel på malar, *Plutella xylostella* och *Trichoplusia ni*, som blivit resistenta på grund av att man besprutat med *Bt*-toxin.

Denna resistensproblematik har gett bränsle till jakten på nya strategier för att få fram insektsresistenta grödor.

Vanligtvis introduceras en gen som producerar ett inaktivt s.k. pro-toxin i växten, och enzymer i insektens tarmkanal klyver detta pro-toxin med ett mindre protein som resultat. Denna form av proteinet, som nu är toxiskt för vissa typer av insekter, binder till receptorer (mottagarprotein) i insektens tarmkanal. Bindningen leder till att porer bildas i tarmkanalen och att insekten så småningom dör. Man har i laboratorieexperiment visat att den vanligaste orsaken till att en insekt utvecklar resistens mot *Bt*-toxinet är att det uppstår en mutation i receptorgen, vilket resulterar i att toxinet inte kan binda till insektens tarmkanal.

I en av de majssorter som för tillfället är under utvärdering för marknadsgodkännande inom EU har man tillfört två *Bt*-toxingener. Dessa toxiner har båda samma målgrupp, majsmottslarver, men binder till olika receptorer. Logiken bakom denna strategi är att risken att det uppstår en mutation i båda dessa typer av receptorgener är betydligt lägre än att den ena receptorgen muterar. Man tänker sig att resistensutvecklingen hos en insektspopulation därmed fördröjs.

Växter, djur och människor har alla ett liknande maskineri för att stänga av gener, en process som kallas RNA-interferens (RNAi) och bygger på dubbelsträngat RNA (dsRNA). Denna process har man nu utnyttjat för att erhålla insektsresistenta grödor. För att identifiera insektsgener av potentiellt intresse matade man larver av majsskadegöraren *Diabrotica virifera* med dsRNA från dess egna gener. Av de totalt 290 dsRNA som testades, gav 14 positivt resultat i form av ökad dödlighet vid låga koncentrationer. När dsRNA från *Diabrotica* testades på andra skalbaggsarter visade det sig att dödligheten minskade i takt med att homologin (likheten) mellan *Diabrotica*-genen och den motsvarande genen i den testade insekten minskade. Man kunde vidare konstatera att det skydd mot *Diabrotica* som erhöles när ett av dessa dsRNA uttrycktes i majs var jämförbart med de insektsresistenta grödorna som bygger på *Bt*-toxin.²⁵ Denna teknologi har använts för att ta fram majssorten Yield-Gard Rootworm III som är resistent mot *Diabrotica* spp., och som för närvarande ligger i pipeline för marknadsintroduktion i USA.

Samma strategi har använts av en kinesisk forskargrupp. Den insektsgen man i dessa försök stängde av producerar enzymet cytokrom P450 monooxygenas. Logiken bakom detta val är följande. Bomull producerar sitt eget insektsgift i form av ämnet gossypol. Cytokromet induceras av gossypol och tycks neutralisera det. Om cytokromgenen stängs av utsätts *Helioverpa armigera*, en skadeinsekt på bomull, för bomullens insekticid med full kraft. Man har ännu inte testat detta system i bomull, men visat att en reduktion av proteinproduktionen från insektens cytokromgen, via dsRNA, hämmar tillväxten hos *H. armigera*.²⁶ En fördel med att använda sig av denna teknik är, enligt forskarna, att resistensegenskapen kan designas mer specifikt mot en art, än vad som är fallet med *Bt*-grödor, och därmed minska påverkan på icke-målorganismer.

En strategi som använts av en grupp mexikanska forskare bygger på en modifierad version av *Bt*-toxinet som inte behöver binda till en receptor för att vara toxiskt. Med hjälp av RNAi-metoden lyckades forskarna reducera mängden receptorprotein i malen, *Manduca*

sexta. Detta ledde till att insektens känslighet för toxinet minskade. Efter tre dagar på en diet, med tillsats av pro-toxinet, levde 92 % av de RNAi-behandlade larverna. När dessa insekter gavs en diet som innehöll det modifierade toxinet överlevde endast 2 %. Det modifierade toxinet testades även på en resistent stam av bomullsskadegöraren, *Pectinophora gossypiella*. De resistenterna insekterna, som bär på en mutation i receptorgenet, överlevde en diet med tillsats av det omodifierade proteinet, medan det modifierade proteinet var letalt.²⁷

Näringsrikare grödor

”Functional foods” eller mervärdesmat är livsmedel som utvecklats för att ge en specifik fysiologisk hälsoeffekt. Runt om i världen pågår forskning som syftar till att, med hjälp av genteknik, öka halterna av t.ex. zink, järn, vitaminer och essentiella aminosyror i framförallt viktiga stapelgrödor. Med essentiella aminosyror menas de aminosyror som djur och människor inte själva kan tillverka.

Brist på folsyra är ett globalt hälsoproblem och är bl.a. orsaken till att minst 200 000 barn föds med allvarliga skador varje år. Man tror även att brist på folsyra är en av huvudorsakerna till anemi hos ca: 10 miljoner gravida kvinnor i utvecklingsländer. I två artiklar presenteras resultat där man med hjälp av gentekniska metoder ökat halten folsyra i tomat²⁸ respektive ris.²⁹ De transgena tomaterna innehöll 840 µg folsyra/100 gr, vilket är mer än dubbelt så mycket som det rekommenderade dagsintag för en vuxen person. Ett dagligt intag av 100 gr av det folsyreberikade riset skulle ge fyra gånger det rekommenderade intaget.

Kassava är en av världens viktigaste stapelgrödor. Enligt FAO (Food and Agriculture Organization of the United States) är över 600 miljoner människor i Afrika, Asien och Latinamerika beroende av kassava som huvudsaklig energikälla. Kassava är en värdefull kolhydratkälla, men har mycket lågt proteininnehåll, mycket låga halter av vissa viktiga vitaminer och mineraler, och saknar flera essentiella aminosyror. BioCassava plus är ett samarbetsprojekt mellan nord- och sydamerikanska, europeiska och afrikanska forskare vars mål är att göra kassavan mer näringsrik. Man arbetar bl.a. med att öka halterna av zink, järn, protein, pro-vitamin A, vitamin E, och att förbättra sammansättningen av aminosyror.³⁰

Durra är världens femte viktigaste spannmål. Ett afrikansk-amerikanskt projekt, ”The Africa Biofortified Sorghum Project” syftar till att utveckla sorter med förbättrat näringsvärde. Samma egenskaper som gäller kassava är i fokus, d.v.s. förbättrad aminosyresammansättning och ökade halter av zink, järn och vitaminer.³¹

”Tropisk” olja i backtrav

Att modifiera en växt så att en högre andel mättade fettsyror än normalt bildas kan för den hälsomedvetne förefalla märkligt men det är precis vad en grupp amerikanska forskare gjort.

Genom att använda sig av RNAi-metoden har man reducerat aktiviteten hos ett enzym (KASII) i modellväxten backtrav, vilket resulterade i en sjufaldig ökning av mängden mättade fettsyror (16:0). Backtrav, liksom många oljeväxter som odlas i tempererade områden, innehåller till största delen omättade 18-kolsfettsyror medan tropiska oljor, som t.ex. palmolja, har en hög andel mättade 16-kolsfettsyror. Den ”tropiska” olja som producerats i den genmodifierade backtraven har, enligt forskarna, egenskaper som liknar margarin, men utan de transfetter som vanligtvis förekommer i margarinprodukter. Forskarna menar att denna typ av olja även skulle kunna användas som råmaterial i industriella processer där man idag använder sig av petroleumprodukter.³²

Andra forskargrupper intresserar sig mer för produktion av långa fleromättade fettsyror i oljeväxter. Den fleromättade omega-3-fettsyran linolensyra finns i bl.a. linfrön, rypsolja

och valnötter och omega-6-fettsyrorna linolsyra främst i solros-, majs- och sojaolja, men den rikaste källan till de riktigt långa fettsyror (EPA och DHA), som anses ha de största hälsoeffekterna, återfinns i mikroalger och i de fiskar som livnär sig på alger.

Genom att modifiera oljeväxter så att en större andel långa fettsyror bildas hoppas forskarna kunna ersätta fiskolja och därmed undvika ett alltför stort uttag av fisk i haven.³³

Fördubblad sockerhalt i transgena sockerrör

Sackaros (rörsocker) används som livsmedel, men utgör även råmaterial för mer än hälften av världens produktion av etanol. Man har i årtionden försökt att, med hjälp av både konventionella och molekylära förädlingsmetoder, ta fram sockerrör med ökad halt av sackaros, utan resultat.

Isomalutos är en sockerart som inte används av växter, men som kan brytas ner i människans tarmkanal. Första steget i nedbrytningsprocessen sker i tarmkanalen och inte, som är fallet med sackaros, i munhåla. Detta leder till att isomalutos bryts ner långsammare än sackaros vilket ger en stabilare halt av glukos och insulin i blodet. Isomalutos utgör även ett attraktivt förnyelsebart råmaterial för industriella ändamål. Genom att tillföra en bakteriegen, som omvandlar sackaros till isomalutos, har australiensiska forskare lyckats fördubbla sockerhalten i sockerrör. Förvånade nog kunde man inte detektera några förändringar i sackaroshalten jämfört med kontrollplantorna trots att motsvarande mängd isomalutos bildades. De transgena plantorna uppvisade ökad fotosyntesaktivitet och ett fördröjt åldrande av bladen.³⁴

Gelatin för veganer

Gelatin utvinns ur kollagen, som i sin tur fås från ben, hovar och andra vävnader från grisar och kor som slaktats för sitt kött. Dessa proteiner används bl.a. i livsmedelsprodukter, vitamin- och läkemedelskapslar och i kosmetika. I USA pågår ett forskningsprojekt vars mål är att använda majs som kollagenfabrik och därmed undvika eventuella infektionsrisker som följer av användningen av slaktavfall.³⁵

Genmodifierade grödor för minskat fosforutsläpp

Fytat är den huvudsakliga lagringsformen för fosfor i många växtvävnader, speciellt i frön. Fosfor i denna form är inte i någon större utsträckning tillgängligt för andra djur än idisslare eftersom de producerar mycket små mängder av fytas, det enzym som bryter ner fytat. Majs är en av huvudingredienserna i gris- och hönsfoder, och fytatet i djurens avföring anses vara den huvudsakliga källan till fosforföroreningar från djurproduktion. Detta har enligt den kinesiska vetenskapsakademien bl.a. lett till algblooming i många kinesiska sjöarna.

Man har tidigare, via mutationsförädling, framställt grödor med låg halt av fytat, men dessa visade sig ha problem vid groningen. Med hjälp av genteknik har kinesiska forskare fört över en fytasgen från svampen *Aspergillus niger*, till majs. Fytaset, som endast produceras i majskornen, gör att fytatet blir tillgängligt för djuren, vilket man hoppas ska reducera den miljöpåverkan fytatet i djurens avföring innebär. Dessutom påpekar man att lantbrukarna slipper den extra kostnad det innebär att tillsätta fytas till fodret. Kinesiska bönder köper årligen fytas för 60 miljoner dollar för att undvika fosforbrist hos djuren.³⁶

Enligt forskarna skulle några få gram genmodifierad majs per kilo foder vara tillräckligt för att tillgodose djurens näringsbehov och minska fosforföroreningarna. Fytatet är inte enbart ett problem i miljösammanhang. Närvaro av detta s.k. anti-nutritionella ämne i livsmedelsgrödor hämmar även upptag av viktiga mineraler som järn, zink och magnesium.³⁷

Genmodifierade växter för godare mat

Genteknik kan också användas för att påverka smaken hos livsmedel. Under året har forskare presenterat en tomat, med en extra gen för ett protein, som bildar ett av tomatens smakämnen. Provsmakare uppgavs föredra smaken hos den genmodifierade tomaten framför smaken hos parallellt odlade omodifierade tomater av samma sort.³⁸

Genmodifierade djur

Tidigare har man sett att laxar som genmodifierats så att de bildar extra mycket tillväxthormon (och växer snabbare) visat tecken på att ha ett ovanligt aggressivt rovdjursvbetende. När forskare nu låtit de genmodifierade laxarna växa upp tillsammans med vanliga laxar i strömmande vatten kunde de dock inte se några skillnader i beteendet. I denna mer naturliga miljö växte dessutom de genmodifierade laxarna bara marginellt snabbare än sina icke-modifierade släktingar. Författarna menar att detta visar på svårigheter med att från undersökningar i fångenskap förutsäga vad som händer om genmodifierade djur släpps ut i naturen.³⁹

Under året har det också rapporterats om nötkreatur som genmodifierats så att de saknar det protein (PrP), som kan omvandlas till smittämnet för galna kosjukan. Dessa kreatur torde därmed vara helt resistenta mot smittan, och de föreföll vid 20 månaders ålder vara vid god hälsa.⁴⁰ Sådana djur skulle teoretiskt sett kunna användas för att garantera att man inte riskerar smittas av galna ko-sjukan genom att äta nötkött eller dricka buljong som kokats från djurens ben.

Kloning av vuxna djur

Bland annat i USA förekommer det att framstående avelskor klonas. Flera företag som utvecklar olika genmodifierade djur lägger dessutom av tekniska skäl in ett kloningssteg i sitt arbete. Både den federala amerikanska Food and Drug Administration (FDA) och den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten EFSA har därför granskat frågan om det kan finnas hälsorisker med att äta mat från klonade djur, eller avkomor till klonade djur. De har bägge utvärderat den vetenskapliga litteraturen, och kommit fram till att det inte finns några skäl att tro att det kan medföra hälsorisker för människor att äta kött, ägg eller mejeriprodukter vare sig från djur som själva klonats, eller från djur som är avkomor till klonade djur. Dessa granskningar har inte berört frågan om djurs välfärd och djuretik. I USA finns en uttalad oro för att frågan om klonade djur i livsmedelsproduktionen ska hanteras på olika sätt på olika sidor av Atlanten, och att detta ska leda till liknande problem för både handel och förtroende för varor som olikheterna i synen på genmodifierade grödor.⁴¹

1.2 Läkemedel och hälsa

Genmodifiering har i årtionden använts för att tillverka olika proteiner som kan fungera som läkemedel. Längre var det främst mikroorganismer och odlingar av däggdjursceller som genmodifierades i detta syfte, men på senare år har man även börjat använda genmodifierade växter.

Generiska GM-läkemedel på väg

För de första läkemedel som tillverkats av mikroorganismer med hjälp av genteknik håller patenten på att gå ut. Andra bioteknikföretag har därför börjat ta den inte längre patent-skyddade genen och sätta in den i en lämplig mikroorganism eller odlingsbar däggdjurscell för att tillverka generiska varianter av läkemedlen. Eftersom dessa läkemedel inte består av enkla kemikalier utan stora komplexa molekyler kan till synes små variationer i betingelserna då de genmodifierade cellerna odlas påverka betydelsefulla detaljer i hur det slutliga

proteinet ser ut och fungerar (till exempel vilka kolhydrater som i efterhand fästs vid proteinet).

I EU finns därför ett regelverk kring hur säkerhet ska utvärderas och tillstånd ges för nya sätt att bilda ”gamla” proteiner, och under 2007 gavs de första tillstånden för sådana s.k. ”biosimilars”. Det gällde mänskligt tillväxthormon och erythropoietin, ett protein som stimulerar bildning av röda blodkroppar, ges vid blodbrist och säljs i stora volymer eftersom det också används av mindre nogräknade idrottare.

Allt eftersom fler patent går ut under de närmaste åren antas fler generiska varianter av GMO-producerade läkemedel dyka upp på marknaden. I USA saknas idag lagar som reglerar denna situation, och där pågår en bitter strid mellan dem (ofta de företag som har många patent på väg att gå ut) som vill att alla nya generiska varianter av ett GMO-läkemedel ska gå genom hela processen med kliniska prövningar innan de kan godkännas, och de (ofta företag med få egna patent och förhoppningar om att kunna börja tillverka sådana kopior) som tycker det räcker med enklare test som visar att det nya sättet att bilda samma protein inte medför risker för patienterna.⁴² I avsaknad av tydliga regler är det dock i princip fritt fram för vem som helst att sätta upp produktion av generiska kopior i USA (och en rad andra länder) och börja sälja dem (exempelvis över internet).

Antikroppar genom genmodifiering

Under många år har man försökt designa terapier mot olika sjukdomar (främst cancer), som bygger på antikroppar mot olika proteiner. Ett problem för sådana terapier är att de antikroppar som används ofta kommer från andra arter än människa (exempelvis mus eller kanin) och att människans immunförsvar därför kan börja reagera mot antikroppen. En rad olika gentekniska angreppssätt används för att försöka komma ifrån detta problem.

Till exempel har ett helt nytt läkemedel utvecklats mot tjocktarmscancer. Läkemedlet består av mänskliga antikroppar som binder till och blockerar mottagarproteinet på cancercellerna för ett signalämne, som normalt säger åt cellerna att dela sig (och kallas EGF). Dessa mänskliga antikroppar har man fått fram med hjälp av en genmodifierad mus. Hos denna mus har man avlägsnat musens egen uppsättning av gener för antikroppar, och istället satt in människans antikroppsgener.⁴³ Under året har rättigheterna att utnyttja en sådan mus för att utveckla nya läkemedel sålts för 85 miljoner dollar i en överenskommelse där det köpande läkemedelsföretaget dessutom lovat det säljande bioteknikföretaget att satsa 475 miljoner dollar i forskning och utveckling, varefter det säljande företaget är garanterad viss andel av kommande intäkter från läkemedel utvecklade med hjälp av musen.⁴⁴

Från ett annat projekt har rapporterats att man klippt ut generna för de små delar av antikroppsproteinet (kallade CDR-regioner) som är direkt inblandade i att binda främmande ämnen, och klistrat in dem i ett ramverk, så att de bildat en gen för ett litet mini-protein. Den miniantikropp som blir resultatet kan bestå av så få som 28 proteinbyggstenar (amino-syror), medan en normal antikropp består av ungefär 2500. Dessa mini-antikroppar klarar av att binda samma ämnen som de ursprungliga antikropparna, men de retar inte människans immunförsvar. Dessutom har de tack vare sin ringa storlek mycket lätt att ta sig in i kompakta tumörer för att exempelvis fästa gifter eller radioaktivitet vid tumörceller.⁴⁵

Cosmeuticals

I en redaktionell artikel har tidskriften Nature Biotechnology pekat på att flera kosmetikaföretag säljer och marknadsför olika mycket dyra krämer och lotioner (tiotusentals kronor för en månads behov!), som påstås ha effekter som liknar läkemedels, och som i en del fall innehåller mänskliga proteiner tillverkade med hjälp av genteknik. Många mindre företag har, enligt artikeln, utvecklat flera sådana produkter med GMO-producerade proteiner och försöker nu få ut dem på marknaden.⁴⁶ Främst är det frågan om proteiner som stimulerar

hud- eller andra celler att dela sig, proteiner som stimulerar sårhäkning eller motverkar inflammationer.

Läkemedel och vaccin i växter – varför och hur?

På senare år har intresset för att använda växter som proteinfabriker stadigt ökat. Fördelarna med växtproducerade proteiner sägs bl.a. vara de låga produktionskostnaderna, att materialet är fritt från humana patogener, och att växter även kan producera komplexa proteiner, vilket inte alltid är fallet med mikroorganismer.⁴⁷ En annan fördel som diskuteras är att detta tillvägagångssätt skulle underlätta distribution av läkemedel och vaccin i utvecklingsländer. Genom att tillverka vaccin i ätbara grödor skulle man kringgå problemen med kylförvaring och den infektionsrisk som föreligger vid injicering. Bland annat har en grupp japanska forskare visat att det risproducerade koleravaccin de arbetar med är lika aktivt efter 1 ½ år i rumstemperatur som vaccinet i nyskördat ris.⁴⁸

En annan fördel med ätbara vaccin är att det s.k. mukosala immunsvaret aktiveras, något som är av speciellt intresse när det gäller infektionssjukdomar som överförs via slemhinnetor.

Olika tillvägagångssätt för att erhålla växtproducerade proteiner tillämpas. En metod är att integrera genen för det protein man vill producera i plantans kärn-DNA. I de fall den transgena grödan är tänkt att odla i fält är det dock betydligt vanligare att man överför den nya genen till kloroplastens DNA. Kloroplasten är det utrymme i växtcellen där fotosyntesen sker och dess genetiska material nedärvs i de flesta växter maternellt, d.v.s. kloroplasterna överförs vanligtvis inte till pollenet. Genom att placera den nya genen i kloroplastens DNA minimerar man risken för genspridning, något som rapporterats vara speciellt viktigt när det gäller denna typ av genmodifierade grödor.⁴⁹ En annan strategi är att producera proteinet i plantan utan att något främmande material integreras i växtens DNA, s.k. tillfälligt genuttryck. En fördel med den sistnämnda strategin är att man undviker problematiken kring genmodifierade växter.

De har även uttrycks farhågor angående denna typ av genmodifierade växter. Man menar bl.a. att produktion av läkemedel/vaccin i växter innebära ett helt annat riskscenario än första generationens grödor, eftersom dessa grödor är designade för att ha en biologisk effekt på människor och/eller högre djur.⁵⁰

Diarrébekämpning med genmodifierat ris

Under 2007 gavs tillstånd att i USA odla ris som tillförts gener för de humana proteinerna laktoferrin, lysozym respektive albumin. De produkter företaget Ventria Bioscience planerar att framställa är bl.a. flytande suspensioner och pulver som innehåller laktoferrin och lysozym i koncentrerad form. Dessa koncentrat är tänkta att användas i rehydreringslösningar för att förebygga olika diarrésjukdomar, något som är speciellt viktigt för barn utan tillgång till bröstmjolk.⁵¹

Kolera, AIDS, hepatit mm.

Det genmodifierade riset är dock inte den första grödan som designats för att producera mjölkproteiner. I en översiktsartikel, som publicerats under året, ges ett antal exempel på bröstmjölksproteiner som producerats i växter, och man diskuterar i artikeln möjligheterna med detta tillvägagångssätt i relation till HIV.⁵² Andra växtproducerade proteiner i pipeline är t.ex. insulin från färgtistel, vaccin för behandling av äggstockscancer producerat i tobak och ett enzym som bl.a. används vid behandling av cystisk fibros producerat i majs.⁵³ Forskning pågår även för att i växter framställa vaccin mot antrax,⁵⁴ denguefeber,⁵⁵ amöba-infektion,⁵⁶ hepatit B,⁵⁷ smittkoppor⁵⁸ och ett kombinationsvaccin mot difteri, kikhosta och stelkramp i tomat.⁵⁹

Även svenska forskare arbetar inom detta område. I ett samarbetsprojekt mellan universitetet i Örebro, universitetssjukhuset i Örebro och Smittskyddsinstitutet har man lyckats överföra en del av en gen från HIV-viruset till modellväxten backtrav. Möss som matades med den genmodifierade backtraven utvecklade antikroppar mot HIV-proteinet. Eftersom målsättningen är att utveckla ett ätbart vaccin har man även överfört genen till morot.⁶⁰

Forskare vid högskolan i Kalmar samarbetar med en USA-baserad forskargrupp i ett projekt som syftar till att framställa influensavaccin och andra terapeutiska proteiner i växter. Till skillnad från forskarna i Örebro arbetar Kalmargruppen med produktion av protein via tillfälligt genuttryck.⁶¹

Ett flertal växtproducerade vaccinkandidater har genomgått den första fasen av klinisk prövning⁶² och ett antal produkter har redan nått marknaden, bl.a. Avidin, som främst används inom diagnostik, Beta-glucuronidas, ett protein som används som visuell markör vid genmodifiering, och Trypsin, ett enzym som bryter ner proteiner och som har en rad tillämpningar.⁶³

Andra organismer som, enligt ett antal under året publicerade artiklar, kan tänkas bli framtidens proteinfabriker är mossan *Physcomitrella patens*,⁶⁴ svampen *Agaricus bisporus*,⁶⁵ den encelliga algen *Chlamydomonas reinhardtii*⁶⁶ och vattenväxten *Spirodela oligorhiza*.⁶⁷

Malarialäkemedel i cikoriarötter

Dödligheten i malaria har ökat bl.a. på grund av att malariaparasiten *Plasmodium* utvecklat resistens mot konventionella läkemedel som t.ex. klorokin. Andra bidragande orsaker är att hälsovården i många områden slutat fungera, interaktionen mellan malaria och HIV och möjligtvis även klimatförändringarna.⁶⁸ Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) insjuknar 300 - 500 miljoner människor årligen i malaria, och var 30:e sekund dör ett barn till följd av sjukdomen. Det i nuläget mest effektiva malarialäkemedlet är baserat på artemisinin, som utvinns ur busken *Artemisia annua*. Artemisinin är dock ett kostsamt växtextrakt, då endast små mängder kan utvinnas, och tiden mellan sådd och skörd är lång.

Vid ”Plant Research International” i Nederländerna pågår ett projekt vars mål är att producera artemisinin, ett förstadium till artemisinin, i cikoriarötter.

En av anledningarna till att man valt just cikoria är att man tidigare visat att de enzymer som normalt är inblandade i syntesen av bitterämnen i cikoria, även kan utföra de reaktioner som krävs för att artemisinin ska bildas. Förhoppningen är att detta projekt skall leda till en storskalig och kostnadseffektiv produktion av högkvalitativt malarialäkemedel.⁶⁹

Inom ”The Artemisinin Project”, ett samarbetsprojekt mellan Berkeleyuniversitetet i Kalifornien, det icke-vinstdrivande företaget ”One World Health” och Amyris Biotechnologies, använder man sig av syntetisk biologi för att ta fram en kostnadseffektiv metod för framställning av artemisinin. Strategin är att sätta samman gener från *Artemisia annua* och andra organismer för att slutligen producera artemisinin i mikroorganismer.⁷⁰

Även svenska forskare har studerat artemisinin. Samma forskarlag vid högskolan i Kalmar, som arbetar med växtproducerat influensavaccin, var t.ex. först med att klona ett nyckelenzym i biosyntesen av artemisinin.⁷¹

Genmodifierade myggor i kampen mot malaria?

Eftersom det varit mycket svårt att vaccinera mot malaria och närmast omöjligt att utrota de myggor som sprider malariaparasiten till människor har forskare i många år funderat över om man skulle kunna göra myggorna resistent mot malariaparasiten, så att de inte

sprider den till människor. Dessa tankar har länge stupat på att man inte vetat hur man skulle bära sig åt för att få de genmodifierade myggorna att tränga ut sina icke-modifierade kusiner. Malariaparasiten innebär nämligen inget större problem för myggorna, så de skulle inte få någon överlevnadsfördel av att vara resistent.

Nu har emellertid forskare lyckats åstadkomma en DNA-konstruktion som de hoppas skall kunna lösa detta problem: Konstruktionen ser till att honor skickar in ett gift i alla sina ägg, som hindrar den normala embryoutvecklingen, såvida inte det befruktade ägget själv bär på samma genkonstruktion, då det i ägget också bildar ett motgift, som gör att embryot trots allt kan utvecklas. Eftersom de embryon som bär på konstruktionen har större chans än andra att överleva sin tidiga embryoutveckling ger konstruktionen en överlevnadsfördel, som gör att den sprids i insektspopulationer. När forskarna satte in denna DNA-konstruktion i några bananflugor och lät dem para sig med normala bananflugor tog det bara tio generationer innan de allra flesta flugor bar på konstruktionen.

Forskarna spekulerar därför över möjligheten att klistra ihop gener som gör myggor resistent mot malariaparasiten med denna genkonstruktion, för att på så sätt få malariafria myggor som kan tränga ut sina sjukdomsbärande släktingar.⁷² Även om dessa tankar bara befinner sig på spekulations- och grundforskningsstadiet reser de viktiga frågor om utsläpp av genmodifierade insekter i naturen.

Genmodifierad get gör motgift mot nervgift

En genmodifierad get har skapats, som bildar stora mängder av ett enzym (butyrylkolinesteras), som bryter ner organiska fosforinnehållande ämnen som är giftiga för nervceller. Dessa gifter har använts både som insektsmedel och som kemiska stridsmedel. Med den ökande oron för terrorism har man velat tillverka enzymet för att använda det som motgift och för profylax. Eftersom man då behöver stora mängder av enzymet beslöt man att istället för att genmodifiera mikroorganismer låta ett genmodifierat däggdjur tillverka proteinet i sin mjölk.⁷³

1.3 Syntetisk biologi, industri och miljö

När det nu gått några årtionden sedan forskarna lärde sig att flytta enstaka gener mellan olika livsformer har utvecklingen lett dithän att många bio-ingenjörer börjat tänka på olika gener, styrsekvenser och celler på samma sätt som mekaniska ingenjörer sedan länge tänkt på kugghjul, vevvarmar och andra detaljer, med vars hjälp de konstruerat komplexa maskiner. De ser framför sig en situation med standardiserade komponenter, som den genetiska ingenjören kan foga ihop på olika sätt för att åstadkomma ”biologiska maskiner”, som kan utföra speciella uppgifter. Exempelvis mäta halten av en viss kemikalie, bryta ner ett miljögift eller snabbt och effektivt syntetisera ett eftertraktat ämne.

Metabolic engineering

Ett första steg i denna utveckling har varit att man i en och samma bakterie, jästsvamp eller annan organism fört ihop ett antal gener, försedda med lämpliga styrsekvenser, som tillsammans gjort att organismen fått förmåga att tillverka en viss kemikalie mycket snabbare och effektivare än annars. Detta kallas ofta för ”metabolic engineering”. Under 2007 har rapporter kommit från en rad sådana projekt.

Exempelvis har man konstruerat en mikroorganism, som från naturliga kolhydrater kan bilda styren, som fungerar som byggstenar för många plaster, och som tidigare bara kunnat bildas från råolja. För att göra detta använde man flera gener från tre olika bakterier.⁷⁴

Forskare har också skapat jästsvampar, som direkt kan omvandla biomassa till etanol. De har då fört in gener för två enzymer, som börjar klippa cellulosan till mindre kolhydrater, som jästcellens ”ursprungliga” enzymer klarar av att omvandla.⁷⁵ Ett annat sätt att kostnadseffektivt utnyttja cellulosan i blad och stammar är att genmodificera den växt, som ska användas till alkoholproduktionen. Denna strategi har en grupp amerikanska forskare använt sig av. Den genmodifierade majsen producerar cellulosanedbrytande enzym vilket, enligt forskarna, skulle underlätta användningen av restprodukter från majsodling för etanolprodukt. För att undvika att enzymerna bryter ner cellulosan medan majsplantan fortfarande växer använder man sig bl.a. av gener från en bakterie som lever i heta källor, och vars enzymer bara fungerar vid höga temperaturer. Då det överblivna materialet efter skörden värms upp omvandlas cellulosan till socker.⁷⁶

Vidare har forskare skapat mikroorganismer som kan tillverka fleromättade fettsyror,⁷⁷ det kolesterolsänkande ämnet simvastatin,⁷⁸ optiskt rena aminosyror (som behövs i syntesen av olika antibiotika)⁷⁹ och trans-p-hydroxykanelsyra (som används i syntesen av en rad olika läkemedel, luktämnen, smakämnen m.m.).⁸⁰

På samma sätt arbetar man med att låta genmodifierade organismer tillverka olika naturläkemedel. Till exempel har ett system utvecklats för att låta genmodifierade *Escherichia coli*-bakterier och genmodifierad bagerijäst tillsammans bilda genistein. För att kunna utföra de första stegen i syntesen har bakterierna fått en ny gen från jäst, en gen från svampen *Streptomyces* och tre gener från en corynebakterie. Bagerijästen, som utför slutsteget i syntesen, har ”bara” fått en ny gen.⁸¹ Samtidigt har andra forskare skapat genmodifierade växter, som bildar samma ämne i sina blad. Genom att föra in en enda gen i sallad, petunia och tobak har man fått dessa växter att bilda genistein i bladen, och när man på försök fört in ytterligare en gen i en av dessa växter har produktionen ökat väsentligt.⁸²

I ett annat projekt har forskare skapat en opiumvallmo, som bildar mer än fyra gånger mer morfin än normala vallmoplantor. Hos denna vallmo har man med gentekniska metoder ökat mängden av ett protein som kallas cyp80b3.⁸³ Vidare har forskare ändrat i generna för de proteiner som bildar limämnet lignin i växters cellväggar, så att de bildat mindre av ämnet. Detta har lett till ökat utbyte när man jäst alkohol från biomassa från växten.⁸⁴

Enzyme engineering

Ofta ser de forskare som på detta sätt försöker utveckla nya eller effektivare sätt att producera olika kemikalier att något av de enzymer som utför viktiga steg i processen är ineffektiva eller inte fungerar vid exempelvis den temperatur eller det pH som skulle behövas. Därför har man i ett antal fall försökt förändra genen för proteinet, så att proteinet ska fungera effektivare. Detta kallas ibland ”enzyme engineering”, och går till så att man gör en rad slumpvisa mutationer i genen för proteinet, testar de olika proteiner som därigenom bildas, väljer ut de gener, där proteinet fått önskad förbättring, och fortsätter förändra dem igen.

Under året har en utveckling av denna metod rapporterats, där de olika förändringar kombineras med varandra. På detta sätt har man kunnat effektivisera ett enzym, som deltar i tillverkningen av ett kolesterolsänkande läkemedel, 4000 gånger.⁸⁵ Med ”enzyme engineering” har man också effektiviserat bakteriers förmåga att bilda beta-karotenoider⁸⁶ och en kemikalie (4-oxo-avermectin) som används för att syntetisera ett kommersiellt insektsmedel.⁸⁷ Dessa metoder används också flitigt av industrin, då olika enzymer tas fram som exempelvis kan användas i tvättmedel (för att bryta ner olika slags smuts), i livsmedelsindustrin (bland annat för att ge ett livsmedel önskad konsistens) eller vid vinberedning (för att bilda önskade smakämnen).⁸⁸

Giftsanering med hjälp av transgena växter

Genom att föra ihop olika gener och ändra i styrsekvenser har forskare under åren lyckats konstruera flera genmodifierade bakterier, som i laboriemiljö varit duktiga på att bryta ner olika miljögifter i slutna behållare. Men det har varit svårt att få dem att fungera i naturligare miljöer. Därför har intresset under senare år vänts från bakterier mot växter.

Ordet fytoremediering härstammar från grekiskans phyto=växt och remedium=återställa balansen, och betyder att man med hjälp av växter renar jordar, vatten och luft från giftiga ämnen som t.ex. tungmetaller, pesticider, lösningsmedel och sprängämnen. För att öka växters saneringsförmåga använder man sig av bl.a. genteknik.

Släktet *Populus* innehåller många träarter som är väl lämpade för fytoremediering p.g.a. sin snabba tillväxt, välutvecklade rotsystem och höga vattenupptagningsförmåga. En grupp amerikanska forskare har, genom att tillföra en cytokrom P450-gen från kanin, framställt en hybridpoppel (*Populus tremula* x *Populus alba*) med förbättrad förmåga att sanera utsläpp från bl.a. trikloroetylen, den vanligast förekommande föroreningen i grundvatten i USA. Cytokrom P450 är ett enzym som medverkar vid avgiftning av kroppsfrämmande ämnen (xenobiotika), t.ex. läkemedel, droger och miljögifter.

Efter en vecka i vätskelösning, med tillsatts av trikloroetylen, hade kontrollplantorna avlägsnat och brutit ner < 3 % av trikloroetylenet, medan den effektivaste transgena plantan avlägsnat 91 %. Försök utfördes även för att testa rening av luft. Plantorna exponerades för en flyktig form av trikloroetylen och även i detta fall kunde man konstatera en markant ökning av upptag hos de transgena plantorna. Även upptag och nedbrytning av andra miljögifter som bensen, koltetraklorid, vinylklorid och kloroform ökade avsevärt p.g.a. den tillförda genen. Vidare studier kommer att ge svar på hur effektiva sanerare de transgena hybridpopplarna är i fält och hur icke-målorganismer påverkas. Då avsikten är att träden skall huggas ner innan blomning, ser forskare inga problem med pollenspridning.⁸⁹

En annan poppelart, *Populus deltoides*, har med hjälp av genteknik modifierats för att bättre kunna sanera kvicksilverförorenade jordar.⁹⁰

TNT (2,4,6-trinitrotoluen) är ett explosivt och toxiskt ämne. Vissa jordbakterier kan omsätta och förändra TNT till icke-toxiska produkter. En engelsk forskargrupp har överfört en bakteriegen till tobak som sedan odlades på jordar förorenade med TNT med lyckat resultat. Mängden TNT i jorden minskade, vilket ledde till att mängden mikroorganismer i jorden ökade.⁹¹

Andra pågående fytoremedieringsprojekt innefattar bl.a. genmodifierad *Rhizobium* (en bakterie som lever i symbios med ärtväxter) för att rena risodlingar från kadmium⁹² och sareptasenap för sanering av selenförorenade jordar.⁹³

Sensorer

På sikt tror många forskare att man med genetisk ingenjörskonst ska kunna bygga celler eller organismer, som kan göra helt andra saker än att syntetisera och bryta ner olika kemikalier. En bra bit på väg har man kommit med att konstruera biologiska sensorer, som kan känna igen och mäta halten av olika kemikalier, exempelvis aromatiska kolväten och tungmetaller. Idag arbetar forskarna med att omvandla bakterier som i laborier exempelvis lyser eller bildar färgämnen när de möter vissa kemikalier till enkelt hanterbara och lätta sensorer som enkelt kan bäras med ut i naturen och rapportera till små handdatorer.⁹⁴ Och med att utveckla bakterier, som kan känna igen nya ämnen. Under året har exempelvis rapporterats om en ny metod att skapa bakterier, som börjar växa och lysa i grönt, ifall en viss kemikalie (i pilotfallet ämnet mevalonat) finns i närheten.⁹⁵

Det danska företaget Aresa har utvecklat en genmodifierad backtrav som är tänkt att användas för att detektera landminor. Sprängämnet i landminor avger kvävedioxid när de legat i marken under en period. Kvävedioxiden vandrar genom jordlagret och absorberas av backtraven som då producerar ett rött färgämne (RedDetect). De röda plantorna signalerar, med andra ord, att här finns en landmina. Under 2007 har företaget fått tillstånd att bedriva fältförsök i Danmark och i Serbien, och under 2008 planerar man att överföra egenskapen till tobak.⁹⁶

Motorer och magnetiska partiklar

Forskare, som arbetar med genteknik, funderar också över andra sätt att närma sig klassisk ingenjörskonst: Flera forskare studerar en rad proteiner, som kan utföra olika sorters rörelser, och funderar över om dessa kan användas som nano-motorer.⁹⁷ En forskargrupp har utnyttjat en bakterie, som kan bilda små magnetitkristaller omgivna av ett tunt lager biologiska molekyler. Genom att genmodifiera dessa bakterier har man kunnat få magnetiska nanopartiklar med fungerande proteiner fästade på ytan.⁹⁸

Konstgjorda bakterier

Forskare arbetar inte bara med att utveckla och standardisera de proteiner och gener, som kan användas i avancerad genetisk ingenjörskonst. Det pågår också ett arbete där man försöker effektivisera och förbättra de celler, där de olika designade processerna ska ske.

Om en gentekniker vill tillverka ett protein använder han idag oftast bakterien *Escherichia coli*, som har ungefär 4500 gener. Den minsta idag kända bakterien har bara ungefär 500 gener. Några forskare undersöker därför om det skulle gå att skala bort en massa ”onödiga” gener och funktioner från de bakterier, som genteknikerna i framtiden kan använda. Så att man får några mycket enkla bakterier, som kan leva och föröka sig i en rik näringslösning, men som i övrigt bara gör det, som åstadkoms av de nya gener, som gen-ingenjörerna tillfört. Under 2007 har en rapport kommit från ett projekt där 700 gener (14 % av arvsmassan) tagits bort från *Escherichia coli*-bakterien. Bakterien kan trots detta växa och dela sig som vanligt (i vart fall i näringslösning). Förde man in nya gener i den arvsmassestympade bakterien var den lika duktig som sina icke-stympade kusiner att tillverka det protein som genen beskrev.⁹⁹ Andra forskare har istället utgått från några idag kända bakterier med mycket litet genom (mykoplasma) och stegvis slagit ut allt fler av deras gener.

Syftet med detta arbete är inte bara att få fram nya genomstympade bakterier, som inte slösar näring och energi på olika processer som inte behövs ur gen-ingenjörrens synvinkel. Förhoppningen är också att man utifrån kunskap om vilka gener en cell absolut behöver ska kunna göra helt nya, konstgjorda arvsmassor, som sedan kan föras in i en bakterie, som berövats sina ursprungliga arvsanlag. Därmed skulle genteknikerna kunna börja ändra i genernas språk i de nya ”syntetiska” bakterier de skapar. Detta föreställer man sig skulle kunna ha flera fördelar. Risken att nya gener hoppar till andra organismer, och börjar fungera i dessa skulle dramatiskt minska, något som kanske skulle minska riskerna med att släppa ut genmodifierade bakterier i naturen. Genom att låta några av de många synonymer som idag finns i genernas språk beskriva några aminosyror, som idag inte används av de levande cellerna, skulle man kunna skapa proteiner med helt nya egenskaper. Till exempel sådana som är motståndskraftiga mot de enzymer, som bryter ner proteiner i tarmarna. Så att diabetiker skulle kunna ta sitt insulin som en tablett istället för i en spruta.¹⁰⁰

Ett steg på vägen mot sådana ”genomtransplantationer” togs under 2007, då amerikanska forskare lyckades rena fram hela DNA-molekylen från en liten bakterie (*Mycoplasma mycoides*), föra in den i närbesläktade bakterieceller som berövats sin arvs massa (*Mycoplasma capricolum*), och få bakterier med utbytt arvs massa att växa och dela sig.¹⁰¹

1.4 Odling av och risker kring GMO

Global odling av genmodifierade grödor

Under 2007 odlades genmodifierade grödor på 114,3 miljoner hektar, en ökning med 12 % från föregående år. Den största ökningen av arealer med genmodifierade grödor har skett i utvecklingsländerna, och för första gången är det fler utvecklingsländer än industriländer som odlar genmodifierade grödor. Enligt "Cotton Association of India" odlades t.ex. insektsresistent *Bt*-bomull på motsvarande 66 % av den totala bomullsodlingsarealen i landet.

Av de 12 miljoner lantbrukare, i 23 länder, som under 2007 odlade GM-grödor var över 90 % småskaliga jordbrukare.¹⁰² De största åkerarealerna återfinns dock i USA. Genmodifierad soja odlades under 2007 på 91 % av USA:s totala areal av sojabönsodlingar. Motsvarande siffror för majs och bomull var 73 respektive 87 %.¹⁰³ Den största ökningen i USA noterades för majs med staplade gener, d.v.s. grödor med mer än en tillförd gen.

I Europa odlades under året 110 000 hektar med genmodifierade grödor, en ökning med 48 000 hektar från föregående år. De genmodifierade grödor som odlas inom EU är alla hybrider som bygger på Mon 810, en majssort med inbyggd resistens mot majsrott. Totalt finns 66 hybrider mellan Mon 810 och konventionell majs på EU:s gemensamma sortlista. Den genmodifierade majsen odlades under 2007 i Spanien, Frankrike, Tjeckien, Portugal, Tyskland, Slovakien, Rumänien och Polen.¹⁰⁴

Under året har fyra genmodifierade grödor blivit marknadsgodkända inom EU. De tre insektsresistenta och herbicidtoleranta majssorterna är godkända för livsmedel, foder, import och bearbetning, och den herbicidtoleranta sockerbetan för livsmedel och foder.

Bt-grödors påverkan på icke-målorganismer

Andra organismer än dem man vill bekämpa kan påverkas av de toxiner de insektsresistenta *Bt*-grödorna producerar antingen genom att de själva äter av grödan eller genom att livnära sig på insekter som äter av grödan. De potentiellt negativa effekterna av insektsresistenta grödor på dessa s.k. icke-målorganismer har undersökts i ett flertal studier.

Inom gruppen skinnbaggar (heteroptera) finns många viktiga naturliga fiender till skadeinsekter. För att undersöka hur bomull, som modifierats för att motstå angrepp från mallarver, påverkar dessa skadedjursbekämpare studerade en grupp forskare hur toxinet överförs från de växtätande insekterna till deras naturliga fiender. Man studerade även hur ett kontinuerligt intag av växtätare, uppfödd på insektsresistent bomull, påverkade en av dessa rovinsekters livscykel och hur länge toxinet fanns kvar i insekten. Resultatet visade att toxinet överfördes från växtätaren till rovinsekten, men att detta inte påverkade den sistnämndes utveckling eller reproduktion. Halten av toxin i insektskroppen sjönk till 13 % av den ursprungliga nivån efter ett dygn och var nere på noll efter 48 timmar.¹⁰⁵

En liknande studie utfördes för att studera hur potatis, som uttrycker ett skalbaggs-specifikt toxin, påverkar harlekinnnyckelpigan (*Harmonia axyridis*) och jordlöparen (*Nebria brevicollis*), båda medlemmar av ordningen skalbaggar. Potatisen har utvecklats för att motstå angrepp från koloradoskalbaggen (*Leptinotarsa decimlineata*) som tillhör familjen bladbaggar. I studien matades nyckelpigan med pollen från *Bt*-potatis uppblandat med honung, medan jordlöparens diet bestod av fjärilslarver uppfödda på den transgena potatisen.

Ingen påverkan kunde påvisas vad gällde överlevnad, kroppsvikt eller reproduktiv förmåga, vare sig hos nyckelpigan eller hos jordlöparen. Man visade även att detta troligtvis beror på att jordlöparen saknar de bindningsställen i tarmkanalen som är nödvändiga för att *Bt*-proteinet skall ha en toxisk effekt. Vad gäller nyckelpigan kunde man visa att toxinet bin-

der till tarmkanalen men att detta inte leder till några fysiologiska effekter. Forskarna drar slutsatsen att toxinet ifråga (cry3A) är mycket specifikt och inte påverkar alla familjer inom ordningen skalbaggar.¹⁰⁶

En metaanalys (statistisk metod som utnyttjar resultat från flera oberoende studier) av 42 fältförsök visade att icke-målorganismer generellt sett är mer rikligt förekommande i fält med *Bt*-bomull och *Bt*-majs än i konventionella odlingar där kemiska bekämpningsmedel används. I jämförelse med insekticid-fria fält var dock vissa grupper av icke-målorganismer mindre förekommande i *Bt*-fälten. När det gäller majs som modifierats för att motstå angrepp från skalbaggar fann man inga skillnader mellan dessa odlingar, konventionella odlingar och odlingar där man inte använder bekämpningsmedel.¹⁰⁷

En forskargrupp i USA har studerat hur pollen och annat växtmaterial från odlingar av insektsresistent majs påverkar vattenlevande organismer. De mätte hur mycket växtmaterial från majsen som återfanns i intilliggande vattendrag, hur långt materialet kunde transporteras och hur en kost bestående av *Bt*-majs påverkade två arter av nattsländor.

För att uppskatta hur långt materialet transporterades använde man sig av märkta kolvar, blad och pollen. I snitt förflyttade sig blad och kolvar 0.38 – 180 meter, medan pollenet i snitt transporterades 20-60 meter. Variationen var dock stor vad gällde pollen. I ett av de tolv undersökta vattendragen återfanns pollen mer än 2000 meter från källan. Forskarna kunde även konstatera att nedbrytningshastigheten inte skilde sig åt mellan växtmaterial från *Bt*-majs och konventionell majs.

I en matningsstudie visade man att tillväxthastighet hos nattsländan *Lepidostoma liba* var 50 % lägre när de matades med blad från *Bt*-majs jämfört med de sländor som fick tillgång till konventionell majs. Man fann dock ingen signifikant skillnad vad gällde dödlighet. Ingen skillnad i dödlighet kunde heller påvisas när nattsländor av arten *Helicopsyche borealis* matades med *Bt*- respektive icke-*Bt*- pollen, motsvarande de koncentrationer som återfanns i luften (0.055 g/m²). Vid höga halter (2.75g/m²) var dock dödligheten högre (43 respektive 18 %) när sländorna matades med *Bt*-pollen.¹⁰⁸

En grupp engelska och danska forskare har studerat hur *Bt*-majs påverkar nematoder (rundmaskar) och mikroorganismer i jorden. Man använde sig av åtta olika transgena linjer och deras icke-transgena motsvarigheter. Vid en jämförelse mellan de konventionellt förädlade sorterna fann man signifikanta skillnader i antal maskar och i strukturen på bakteriesamhället. Däremot kunde inga skillnader påvisas vid en jämförelse mellan genmodifierad *Bt*-majs och icke-modifierad majs.¹⁰⁹

Genspridning och biologisk inneslutning

Det ligger i geners natur att sprida sig, och att odlade grödor via sitt pollen har möjlighet att befrukta sina vilda släktingar, och därmed sprida sina gener, är oomtvistat. Denna fråga har dock inte aktualiserats förrän de transgena grödorna började odlas kommersiellt. Eftersom man vet vilken gen som introducerats i grödan är det relativt enkelt att studera hybridisering mellan transgena grödor och vilda släktingar. Denna typ av hybridisering är relativt väl dokumenterad, men transgenens vidare öde i den vilda populationen är inte lika väl studerad.

Forskare från Kanada har studerat hur anlaget för tolerans mot herbiciden glyfosat i transgen raps (*Brassica napus*) kan sprida sig i en population av rapsens vilda släkting åkerkål (*Brassica rapa*). Man har även undersökt om anlaget ärvs från en generation till de nästkommande. Raps är en hybrid mellan *Brassica rapa* och *Brassica oleracea* (blomkål, vitkål, kålrabbi och brysselkål) och det är sedan länge känt att raps och åkerkål kan korsa sig med varandra.

Antalet hybrider mellan raps och åkerkål var initialt 85 av 247 undersökta plantor. Av dessa 85 plantor bar 65 % på anlaget för herbicidtolerans. Tre år senare hade andel hybrider

minskat till 5 av 199 undersökta plantor, varav fyra bar på toleransgenen. För en av dessa hybrider presenterades data som indikerar att anlaget för glyfosattolerans överförts till åkerkålens arvs massa.¹¹⁰

Oron över vilka effekter en introduktion av främmande gener i populationer av vilda släktingar kan få för ekosystemen har gjort att metoder för att förhindra genspridning utvecklats.

Bland annat pågår ett EU-projekt, ”Transcontainer”, vars mål är att utveckla genmodifierade grödor där den tillförda genen/generna inte har möjlighet att sprida sig. En av de strategier man arbetar med är att överföra den nya egenskapen till kloroplastens DNA i stället för kärnans, och därmed minimera risken för genspridning. Man arbetar även med att förhindra blomning i grödor som odlas för sina vegetativa delar (knölar, rötter etc.), och att framställa grödor som inte producerar något fertilt pollen.¹¹¹

Den kanske intressantaste strategin för att undvika genspridning har dock utvecklats av kanadensiska och kinesiska forskare. Man har nämligen tagit fram en metod som till 100 % avlägsnar den tillförda genen från pollen och frön. Metoden bygger på ett system som tidigare använts för att avlägsna markörgener i transgena plantor med hjälp av enzymet rekombinas. Genom att använda specifika styrsekvenser kan man klippa bort den främmande genen i en viss typ av vävnad, i detta fall frön och pollen, och endast en kort, icke-funktionsduglig bit DNA blir kvar (86 baspar). Metoden kallas ”GM-gene-deletor” och till skillnad från den omdiskuterade terminator-teknologin är de fröer som produceras livskraftiga.

Samma metod skulle, enligt forskarna, kunna användas till att avlägsna tillförda gener från specifika växtdelar som t.ex. knölar, frukter, blommor och blad. Man skulle därmed undvika att det protein som produceras från transgenen tillverkas i de ätbara delarna av grödan.¹¹²

Debatt om hälsorisker

Våren 2007 publicerades en artikel som ifrågasatte de toxikologiska studier som var ett av de dokument som låg till grund för den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndighetens förslag till godkännande av den insektsresistenta majsen Mon 863. I uppsatsen presenterades en alternativ statistisk bearbetning av rådata från en tidigare genomförd utfodringsstudie på råttor. Enligt författarna kunde man utifrån de tillväxtdata som erhöles inte sluta sig till att Mon 863 är en säker produkt.¹¹³

EU-kommissionen gav då den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten, EFSA, i uppdrag att bedöma forskargruppens statistiska bearbetning. EFSA tillsatte en grupp i vilken bl.a. externt rekryterade statistiker ingick. Gruppens uppdrag var att värdera de statistiska metoder som använts i rapporten, samt att utföra ytterligare statistiska analyser på materialet. I sin utvärdering tog EFSA även hänsyn till synpunkter från medlemsstaterna, en rapport från franska AFSSA (Agence Française de la Sécurité Sanitaire des aliments), samt information från CBG (Commission du Génie Biomoléculaire)

EFSA konstaterade i sin rapport att det inte fanns några skillnader i tillväxt mellan test- och kontroldjur, och att de skillnader som observerats i olika biologiska parametrar var små, och i de flesta fall oberoende av kön och dos. Nivåerna på dessa parametrar låg inom den naturliga variationen hos kontroldjuren, och man menade att skillnaderna därmed inte kunde knytas till att djuren utfodrats med Mon 863.

Slutsatsen från EFSA var att det fanns brister i den matematiska behandlingen av rådata som presenterades i uppsatsen och att artikeln inte innehöll någon information som gav anledning att omvärdera den tidigare bedömningen av Mon 863.¹¹⁴

Vidare har det under året varit en viss uppståndelse kring de resultat, som en forskare vid den ryska vetenskapsakademien i Moskva ett par år tidigare erhållit. Hon undersökte effekten av att mata råttthor med ogräsmedelstolerant soja, och hävdade att råttor som fick denna mat fick ungar med lägre födelsevikt och överlevnadschanser än de honor som matats med konventionell soja. Materialet var dock litet och forskaren menade därför att ytterligare studier behövdes.

Dessa resultat har aldrig publicerats i en vetenskaplig artikel som genomgått sedvanlig sakgranskning, men har spridits via konferenser och webbsidor. Under året tog en av de ledande vetenskapliga tidskrifterna inom bioteknik det okonventionella initiativet att intervjua den ryska forskaren, som fick ge en sammanfattning av sina studier och resultat. Sedan redigerade tidskriften ihop hennes svar med kommentarer från en grupp andra forskare, som ifrågasatte både upplägget av hennes experiment och de slutsatser hon dragit. Detta ledde till en animerad debatt inte bara kring själva forskningsresultaten, utan också om tidskriftens sätt att behandla materialet, som sedermera ledde till att forskaren gavs mer utrymme att svara på de kritiska kommentarerna.¹¹⁵

Slutligen kan i sammanhanget noteras att forskare som undersökt ekosystemen av mikroorganismer i magen hos kor som matats med genmodifierad respektive konventionell majs inte kunde hitta några skillnader.¹¹⁶

Gensyntes och bioterrorism

Tack vare de senaste årens tekniska utveckling skulle det idag kunna vara möjligt för en någorlunda vältränad molekylärbiolog att från den vetenskapliga litteraturen räkna ut vilka DNA-sekvenser han skulle behöva för att i provrör bygga olika fungerande smittsamma virus, och sedan från kommersiella företag beställa syntetiska DNA-molekyler med dessa sekvenser. Under året har man därför diskuterat hur samhällen skulle kunna skydda sig mot de möjligheter för bioterrorism som därmed öppnas. I USA har branschorganisationer föreslagit att det ska bli obligatoriskt för företag att kontrollera vad de sekvenser som beställs från dem egentligen beskriver innan de börjar syntetisera dem.¹¹⁷ EU-kommissionen har till och med rest frågan om forskarvärlden ska sluta att öppet publicera alla sekvenser som bestäms, och låsa in en del känsliga sekvenser i speciella databaser, med begränsat tillträde.¹¹⁸ Frågan är om de tänkbara riskerna är så stora att de motiverar att man bryter mot de principer som under de senaste tio åren etablerats om öppenhet och fri tillgång för alla till de sekvenser som bestämts med offentliga forskningsmedel. Om man beslutar sig för att begränsa tillgången blir frågan hur den krets ska väljas ut, som ska få tillgång till känsliga sekvenser.

Immaterialrätt, fågelinfluensa och vaccin

Under året har en allvarlig konflikt pågått mellan Indonesien och de institutioner inom Världshälsoorganisationen (WHO) som ska kartlägga spridningen av influensavirus och tillhandahålla prover av nya virusvarianter för vaccinproduktion. Indonesien, som är det land där flest människor smittas och dör i fågelinfluensa, vägrar att lämna ut prover av de virus som smittat människor. Indonesien hävdar att de prover de lämnar ut kommer att kunna användas av andra länders forskare och vaccinindustri utan att tillräcklig ersättning går tillbaka till Indonesien, och att landet riskerar att hamna i en situation där de rika länderna vid en epidemi gör vacciner åt sig själva med hjälp av prover från Indonesien, utan att Indonesien självt får möjlighet att köpa vaccinet. Trots åtskilliga försök har Indonesien och WHO inte lyckats enas, vilket lett till att det idag inte finns någon beredskap för att snabbt tillverka vaccin ifall ett nytt influensavirus börjar spridas mellan människor på Indonesien och därifrån vidare över världen.¹¹⁹

2. Gentester, genterapi och stamceller

Under året har stora framsteg rapporterats som länkar ihop genteknik och stamcells forskning: Genom att föra in extra kopior av några av kroppens egna gener i hudceller har man fått dessa att utvecklas till celler, som förefaller vara lika duktiga som embryonala stamcellerna på att växa, dela sig och kunna utvecklas till kroppens alla olika celltyper. Många nya användningar av gen- och DNA-tester har under året utvecklats och börjat användas. En hel del forskning och kliniska tester har pågått kring olika tänkbara sätt att vaccinera mot eller behandla sjukdomar genom att föra in nya gener i några av kroppens celler.

2.1 Gentester

Under året har gentester kommit att användas allt mer, både inom sjukvården och i andra sammanhang. I slutet av året dök de första kommersiella erbjudandena upp, där privatpersoner erbjuds få hela sin arvs massa sekvensbestämd.

Personaliserad medicin

Skillnader i gener mellan olika människor kan inte bara göra att man har olika risk att drabbas av många sjukdomar. De kan också leda till att ett visst läkemedel fungerar olika bra för olika människor, att olika människor behöver olika doseringar av somliga mediciner och att vissa förebyggande behandlingar, kostråd eller livsstilsråd kan vara olika viktiga för olika människor.

Tanken att använda gentester för att välja och dosera medicin kallas ibland för farmakogenetik, och den mer generella tanken att använda gentester för att avgöra hur man ska förebygga eller behandla en sjukdom kallas för personaliserad medicin. Enstaka sådana tester har använts inom sjukvården i flera år. Mest omtalade är analyserna av ett par gener (BRCA1 och 2) som kan ge ökad risk för tidig bröstcancer. De som upptäcker att de bär en högriskgen kan närmast eliminera den förhöjda risken om de väljer att operera bort bröstet och ersätta dem med implantat (vilket kan vara ett mycket svårt val för en ung kvinna).

Ett antal vetenskapliga rapporter har under året publicerats om nya upptäckter, som med tiden skulle kunna leda till att gentester används inför beslut om medicinering eller annan behandling. Bland annat har man hittat två genvarianter som ökar risken för självmordstankar hos dem som använder ett mycket vanligt antidepressivt medel,¹²⁰ en genvariant som fördubblar risken för höftledsfraktur hos kvinnor efter menopausen (och som därför möjligen skulle kunna testas för att avgöra behovet av någon slags förebyggande behandling),¹²¹ en genvariant som påverkar risken för återfall efter att ha slutat röka med hjälp av nikotintuggummi¹²² och en genvariant som påverkar effektiviteten hos antidepressiva medel.¹²³

Under året har USA:s Food and Drug Administration för första gången begärt att ett läkemedel ska märkas med information om att människor med vissa genvarianter bör dosera läkemedlet annorlunda än andra. Det gäller det blodförtunnande medlet wafarin, som hjälper många patienter med konstgjorda hjärtklaffar eller ökad risk för blodpropp, men som hos vissa människor kan orsaka svåra blödningar. Läkemedlet ska nu märkas med information om att människor med vissa genvarianter bör överväga att börja behandlingen vid lägre doser än normalt.¹²⁴

Kommersiella multigentester

Under de senaste två åren har man hittat ett stort antal gener, som påverkar risken att drabbas av sådana sjukdomar (som diabetes och hjärtinfarkt) där man vet att även kost och andra livsstilsfaktorer har stor betydelse. Ännu vet man dock mycket lite om hur de olika genetiska faktorerna samspelar med livsstilsfaktorer. Det har inte hindrat att ett antal företag från att börja sälja DNA-tester, som leder fram till vad som påstås vara personifierade kostråd. Enligt en rapport från US Government Accountability Office i juni 2007 vilseleder emellertid dessa företag konsumenterna med förutsägelser som är medicinskt obevisade, alternativt så oklara att de är meningslösa. Sådana tester säljs idag både på privata kliniker och i snabbköp i USA, och kan dessutom inhandlas via internet. I en del fall kombineras kostråden med försäljning av påstått individuellt anpassade kosttillskott för 1000 eller 2000 dollar per årsförbrukning. Vid närmare granskning har dock dessa visat sig bestå av vanliga multivitamintabletter.¹²⁵

Under året har även mer seriösa aktörer börjat erbjuda sina tjänster. Flera företag förklarar sig vara på väg att börja sälja omfattande tester av många olika gener som påverkar risken för olika sjukdomar. Några av dem säger att de ska erbjuda kompletta så kallade genotyperingar,¹²⁶ det vill säga analyser av ett mycket stort antal olika ställen på arvsmassan, där man vet att olika människor har olika DNA-bokstäver. De flesta gener som planeras testas påverkar dock bara risken för en viss sjukdom med mellan 10 och 30 %, och för de flesta sjukdomar tycks ett stort antal olika sådana gener vara inblandade, av vilka bara en del är kända idag. Trots detta påstår ett av företagen (Navigenics) sig kunna använda dessa DNA-profiler för att ge meningsfulla upplysningar om risken för en rad olika sjukdomar. Redaktionen för den ansedda vetenskapliga tidskriften Nature Genetics uttrycker dock starka tvivel på möjligheten att idag ge meningsfulla prognoser för någon annan sjukdom än problem med gula fläcken (makuladegenerering).¹²⁷

Sekvensbestämning av individers hela arvs massa

Många forskare förutspår att det bara kommer att dröja några år innan teknikerna för att sekvensbestämning DNA har effektiviserats så mycket att det kan vara möjligt att sekvensbestämning en individs hela arvs massa för mindre än 1000 dollar.¹²⁸ Redan under 2007 har den kompletta arvs massan för tre individuella personer presenterats: Craig Venter¹²⁹ (den genforskningsens enfant terrible, som ledde det privata företag som för tio år sedan konkurrerade med det offentliga humana genomprojektet), James Watson¹³⁰ (som var med och upptäckte DNAs struktur, och under året gjort sig känd för vetenskapligt ogrundade uttalanden om färgades intelligens) och en kines.¹³¹ Visserligen kostade sekvenseringen av James Watsons DNA en miljon dollar och tog tre månader, men redan några månader senare gick ett företag (kallat Knome) ut med ett erbjudande om att sekvensera ett begränsat antal individuella genom för 350 000 dollar styck.¹³² Om sekvenseringstekniken fortsätter att utvecklas i samma takt som under de senaste tio åren anses det inte vara en omöjlighet att nå målet om 1000 dollar per sekvenserat genom inom fem år. Denna utveckling reser viktiga frågor om hur sjukvårdssystemen och det omgivande samhället ska ställa sig till möjligheten att sekvensera olika individers hela genom. Både vad gäller finansiering av sådana undersökningar. (I vilka fall ska offentlig sjukvård betala?), och hur resultaten ska hanteras (Vem ska få se dem? Vilka frågor ska få ställas och när och hur ska detta ske? Ska man exempelvis när en ny koppling mellan genvariant och sjukdomsrisk hittas screena alla redan sekvensbestämde genom och informera ägarna om resultaten?)

Foster- och embryodiagnostik

I Sverige har man i många år gjort fosterdiagnostik med hjälp av DNA-analyser i de fall blivande föräldrar varit oroliga för att barnet ska få en viss obotlig ärftlig sjukdom. Under senare år har detta kombinerats med en möjlighet att göra embryodiagnostik med selektiv inplantering. Genanalyser görs då på en eller ett par celler som tas från det tidiga embryot när det består av ungefär åtta celler. Under 2007 blev det också tillåtet i Sverige att använ-

da samma teknik för att välja ut ett embryo, som kan utvecklas till barn med ”rätt” uppsättning transplantsationsantigener för att kunna donera benmärg till ett syskon, vars liv hänger på en sådan transplantation.

I alla dessa fall är det frågan om att man använder gentester för att svara på en specifik fråga. I andra länder används dock gentester av foster och embryon på ett bredare sätt, där man inte bara testar en enskild gen som föräldrarna har specifika skäl att misstänka kan ha en oönskad variant, utan där man ”för säkerhets skull” testar ett stort antal relativt vanliga sjukdomsgener.

Under de senaste åren har teknikerna för att göra sådana tester utvecklats snabbt. Samtidigt har man kommit allt längre med att identifiera inte bara de rätt ovanliga genvarianter som med säkerhet dömer sin bärare till ärftliga sjukdomar, utan också de relativt vanliga genvarianter, som kan påverka risken för olika folksjukdomar och mentala problem i ena eller andra riktningen. Detta har lett till att ett antal företag och sjukvårdsinrättningar i USA nu erbjuder blivande föräldrar tester av ett stort antal sådana gener. Exempelvis erbjuder Baylor Collage of Medicine rutinmässiga analyser av foster och embryon för 65 olika gener, som kan orsaka eller påverka risken för olika sjukdomar och tillstånd som autism och utvecklingsstörningar.¹³³

En vetenskaplig rapport har under året publicerats som eventuellt kan resa frågor om säkerheten med rutinmässig embryodiagnostik. Vid embryodiagnostik tar man bort en eller två celler från embryot på åttacellsstadiet. Nu har det dock visat sig att cellerna i det mänskliga embryot redan innan dess börjat specialisera sig. Vilka gener en cell använder påverkas nämligen av var på DNA-molekylen (och på de proteiner denna lindar sig runt) cellen fäst olika kemiska grupper, som antingen kan stänga av genavläsningen, eller underlätta densamma. Redan på fyracellsstadiet ser man att olika celler i embryot har olika mönster av sådan tilläggsinformation.¹³⁴

Denna upptäckt har startat en försiktig diskussion om det lämpliga i att ta bort en eller två celler från ett åttacells-embryo.¹³⁵ Visserligen vet man att enäggstvillingar bildas just genom att sådana tidiga embryon av sig själva faller sönder i två delar. Man har inte heller sett någon ökad risk för problem hos de barn som fötts efter embryodiagnostik. Men ingen av de barn som fötts efter embryodiagnostik har ännu hunnit bli äldre än tonåringar, och de har således huvuddelen av ett normallångt liv framför sig.

Analysera mikroorganismer och tumörer

I många år har gentekniska metoder använts för att detektera bakterier och virus inom sjukvården och hälsoskyddet. Nya sådana metoder utvecklas och förbättras kontinuerligt. Under 2007 har bland annat rapporterats om nya metoder för att analysera ursprunget hos kolibakterier som hittats i vatten,¹³⁶ detektera *Legionella*-bakterier i vattenledningar,¹³⁷ upptäcka föroreningar från mänsklig avföring (och inte från kreatur) i vatten,¹³⁸ detektera och kvantifiera *Clostridium*-bakterier i mjölk¹³⁹ och upptäcka en sjukdomsframkallande släkting till kolerabakterier i ostron.¹⁴⁰

De tester som idag används är huvudsakligen sådana, som kan svara ja eller nej på frågan om en speciell mikroorganism finns i ett prov. Med hjälp av de tekniker som kallas microarrays eller DNA-chips (och som i snart tio år använts i forskningslaboratorier) försöker forskare idag utveckla metoder för att analysera ett prov för många olika mikroorganismer samtidigt. I ett första steg mot sådana analyser har forskare låtit datorer analysera DNA-sekvenser från ett stort antal olika bakterier, för att hitta sekvenser som är unika för de olika sjukdomsframkallande bakterier man vill testa. Med hjälp av dem hoppas man kunna utveckla metoder för att analysera prover från patienter, restauranger, vattenledningar etc. för ett stort antal sjukdomsframkallande bakterier på samma.¹⁴¹

Därtill utvecklar man olika sätt att använda samma redskap för att analysera hur mycket olika gener används i cellerna i en tumör. Den informationen hoppas man ska kunna användas för att förutspå sådant som hur aggressiv tumören är eller vilken slags behandling som har störst chans att lyckas. Två privata företag marknadsför idag denna typ av tester för bröstcancer.¹⁴² Ett av testerna analyserar användningen av 21 gener för att förutsäga risken för återfall efter det man opererat bort en lokaliserad tidig tumör av en viss typ, och därmed om det är motiverat att sätta in en obehaglig cellgiftsbehandling efter operationen. Det andra testet analyserar användningen av 70 gener för att förutsäga hur aggressiv en tumör är.

Andra tillämpningar

Klassiska DNA-analyser har under året hjälpt myndigheter i kampen mot tjuvjakt och elfenbenssmuggling. Med ungefär tio mils marginal har testerna ringat in det område i Zambia, som varit ursprung för ett parti på 532 elefantbetar, som beslagtogs i Singapore.¹⁴³ Dessutom har de använts för att avslöja att läkande blodiglar som sålts i Europa och USA varit av en annan art än den uppgivna (*Hirudo verbana* och inte *Hirudo medicinalis*), och därmed inte varit godkända av de amerikanska myndigheterna.¹⁴⁴

Avelsföretag som föder upp leddhundar för blinda har satt upp en biobank, där de lagrar genetiska fingeravtryck från de hundar som sätts i leddhundsskola. De ska sedan leta efter DNA-mönster, som ska hjälpa till att förutsäga vilka av de eventuellt blivande eleverna som har störst chans att klara utbildningen. Utbildningen är nämligen mycket kostsam, och bara en av tre hundar som påbörjar utbildningen klarar idag sin slutexamen. Genom att välja ut elever med hjälp av gentester hoppas man i framtiden kunna minska kostnaderna för att få fram leddhundar dramatiskt.¹⁴⁵

Analyser av genuttryck skulle i framtiden kunna spela en viktig roll för att analysera hur farliga olika kemikalier är, och därigenom kanske kunna ersätta en del djurförsök. Principen skulle då vara att man låter en organism (eller ett helt litet ekosystem med exempelvis bakterier, alger och små djur) växa i närvaro och frånvaro av den kemikalie som ska testas. Efter ett tag samlar man in allt levande från de två testerna, och analyserar hur mycket ett stort antal av de olika livsformernas gener som använts. Genom att använda så kallad microarray-teknik (DNA-chips) kan man då avläsa denna jämförelse som en lång rad små fläckar som lyser i rött om kemikalien gjort att genanvändningen minskat och i grönt om den ökat. Detta skulle ge betydligt nyansrikare information om vad kemikalien kan ställa till med än dagens räknande av döda respektive överlevande möss. Men informationen antas därmed också bli mycket svårare att tolka och utvärdera.¹⁴⁶

Lagar och regler kring gentester

I USA är en lagstiftning mot genetisk diskriminering på väg genom kongressen, men har under hösten blockerats av att en enda republikansk senator använt en procedurregel som gjort det möjligt för honom att skjuta upp beslut. Den föreslagna Genetic Information Non-discrimination Act (GINA) förbjuder försäkringsbolag att neka friska personer försäkringar eller ge dem höjda premier på grund av genetiskt högre risk för sjukdom, och hindrar arbetsgivare från att använda sådan information för beslut om anställningar, avsked eller befordringar. I Sverige finns sedan 2006 en lag om genetisk integritet, som innehåller ett generellt förbud mot att efterfråga information om gentester. Dock görs ett uttryckligt undantag vid tecknande av försäkringar på höga belopp.

Den snabba ökningen av gentester i USA har där lett till en debatt kring frågan om tillsyn av dessa. Hittills har de amerikanska myndigheterna nöjt sig med att godkänna de laboratorier som gjort gentester för sjukvården (till exempel för fosterdiagnos), men bara i undantagsfall utfärdat godkännanden för specifika tester. I juli 2007 lade emellertid Food and Drug Administration ett förslag om regler för ansökan och registrering av sådana tester

innan de börjar säljas.¹⁴⁷ I Sverige stadgar lagen om genetisk integritet att gentester som utgör eller är en del av allmänna hälsoundersökningar bara får utföras efter tillstånd från Socialstyrelsen, och att ett sådant tillstånd bara får ges om de föreslagna testerna tillför väsentlig information. Hur de typer av tester som nu börjar marknadsföras i USA då skulle bedömas är inte uppenbart. Eftersom tester kan beställas via internet och proverna skickas med vanliga brev är dock frågan hur betydelsefulla nationella regler i längden kommer att vara.

2.2 Genterapi

Man brukar i debatten skilja mellan somatisk genterapi, där man för in nya gener i kroppsceller som inte kan utvecklas till könsceller, och zygotisk genterapi, där nya gener förs in i könsceller eller befruktade ägg, så att resultatet blir individer, som har nya gener i alla sina celler. Zygotisk genterapi har aldrig förekommit på människa och är förbjudet i Sverige och i många andra länder. Olika varianter av somatisk genterapi testas däremot i många länder. I Kina har man till och med rutinmässigt börjat använda en form av genterapi i behandlingen av cancer i nässvalget.

Liksom nya läkemedel, testas behandlingar med genterapi först i djurförsök och sedan i tre olika steg på människor: I en första fas (I) testas terapin på ett litet antal människor för att kontrollera att människokroppen inte reagerar annorlunda på behandlingen än försöksdjur. I en andra fas (II) undersöker man i flera steg på en större grupp människor om behandlingen har effekt, och vilken dos, distributionsform etc. som förefaller effektiv. I en sista fas (III) testas en slutlig behandling på en större grupp patienter, där hälften av patienterna får behandlingen och hälften får placebo. När olika former av genterapi under de senaste årtiondena testats har man sett samma deprimerande mönster som vid tester av tänkbara klassiska läkemedel: De allra flesta terapier, som verkat lovande i djurförsök och tidiga tester visar sig i de senare testerna inte fungera.

Sena kliniska tester på människa

Under året har en fas-III studie av genterapi mot cancer i huvud och nacke närmast sig sitt slut. Man har testat ett virus, som återger tumörcellerna genen för ett protein (p53) som hjälper cellerna att hejda celledelningen, och om detta inte fungerar, begå självmord. Även om studien vid årsskiftet ännu inte publicerats har den rapporterats gå så väl, att det företag som står bakom metoden förbereder en ansökan om tillstånd att använda terapin kommersiellt i USA.¹⁴⁸

En handfull andra fas III-studier har fortsatt under 2007. Bland annat en studie där barn med ärftliga immunbristsjukdomar får den gen de saknar instoppad i en del av sina vita blodkroppar.

Tre stora sena fas II-studier har under året avbrutits i förtid. Dessa testade olika så kallade DNA-vacciner mot HIV: Man hade satt in ett antal av HIV-virusets gener i stympade virus, som tog sig in i några av kroppens celler och såg till att dessa började tillverka HIV-proteinerna. Man att kroppens immunförsvar skulle reagera mot de nya proteinerna, så att man skulle bli immun mot viruset. Det visade sig dock under hösten 2007 att ett av dessa vacciner inte var effektivt, och att det till och med kunde ge vissa grupper ökad risk att smittas av HIV.¹⁴⁹ Eftersom de tre vaccinerna påminde mycket om varandra stoppades alla tre testerna.

Tidiga kliniska studier

Ett antal tidiga studier på människa (fas I och tidig fas II) har pågått under året: Till exempel har en studie publicerats där man framgångsrikt sprutat in virus i Parkinson-patienter. Viruset tog sig in i nervceller och lämnade ifrån sig en gen, som gjorde det möjligt för cellerna att bilda det signalämne, som patienterna bildar för lite av. Tolv patienter med allvarlig Parkinson testades, och behandlingen visade sig både vara säker, och mildra patienternas symptom.¹⁵⁰

En patient med en svår ärftlig hudsjukdom, där man saknar genen för ett protein som hjälper hudcellerna att hålla ihop med varandra, (epidermolysis bullosa) har botats genom att man tagit hudceller från patienten, fört in den saknade genen, och låtit hudcellerna bilda nya hudskikt, som successivt transplanterats till patienten och ersatt den ursprungliga huden.¹⁵¹

Bland andra tidiga tester med genterapi under året finns också behandlingar mot två olika former av muskeldystrofi, Alzheimers sjukdom, en rad olika sätt att stimulera immunförsvaret att angripa olika tumörer och en terapi mot ledgångsreumatism.¹⁵² Reumatismprövningen har dock avbrutits sedan en av de patienter som deltagit insjuknat och dött under behandlingen. Exakt vad som orsakat dödsfallet är vid årsskiftet osäkert, men den mest sannolika förklaringen förefaller vara att patienten samtidigt behandlades med en annan medicin som tryckte ner immunförsvaret på ungefär samma sätt som den nya gen som fördes in i patienten. Den del av immunförsvaret som de bägge terapierna bromsade trycktes därmed ner helt. Detta gjorde det möjligt för en svamp, som patienten redan före försöket var infekterad med, men som immunförsvaret normalt inte har några problem att hålla stängden, att snabbt sprida sig i patientens kropp. Detta ledde till att en rad av de inre organ slutade fungera.¹⁵³

Gendoping

Under året har rykten cirkulerat om att idrottsmän använt sig av så kallad gendoping. En av de ledande tidskrifterna kring genterapi publicerade under året en översiktsartikel, som gick igenom vilka gener som förekommit i kliniska prövningar på människa under de senaste åren, som teoretiskt sett skulle kunna vara intressanta för idrottsmän och -kvinnor, som vill öka sina prestationer. Bland annat nämndes gener för erythropoietin (som ökar bildningen av röda blodkroppar), angionesfaktorer (som får blodådror att växa), tillväxthormon (som får hela kroppen att växa), diverse gener som hjälper ben och brosk att läka och gener med smärtnefsättande effekt, som använts i tester mot kronisk smärta.¹⁵⁴

Prekliniska studier

En lång rad studier har publicerats, där man testat olika tänkbara behandlingar på försöksdjur eller i cellodlingar. Exempelvis har forskare fört in en liten gen (av en typ som kallas siRNA-gen) i blodbildande stamceller, vilket tryckt ner produktionen av ett av de proteiner hos vita blodkroppar (CCR5), som HIV använder som handtag, när det klättrar in i cellen. Forskarna hoppas att de ska kunna föra tillbaka sådana genmodifierade blodbildande stamceller till HIV-patienter, och därmed bromsa virusets spridning i kroppen.¹⁵⁵

Andra forskare har fört in en liknande liten gen i hudcancer celler hos möss. Genen stängde av produktionen av ett protein i tumörcellerna, varpå dessa började begå självmord, något som ledde till att tumörernas tillväxt bromsades.¹⁵⁶ Råttor med ett problem som påminner om Parkinsons sjukdom blev betydligt bättre av att genen för ett hormon (insulinlik tillväxthormon) fördes in i celler i hjärnans hypotalamus körtel.¹⁵⁷ Möss med ungdomsdiabetes blev hjälpta av ett virus som i bukspottkörtelns celler förde in genen för ett protein, som man tror får de insulinproducerande cellerna att växa och dela sig.¹⁵⁸

Benbrott hos möss har några forskare försökt behandla med en kombination av stamcells- och genterapi: Invid benbrottet sprutade man in benbildande stamceller, som fått en extra kopia av en gen för ett signalämne, som stimulerar bildning av ben. Med denna extra genkopia läkte benbrottet betydligt snabbare än utan.¹⁵⁹

2.3 Stamceller

Under året har det skett två viktiga genombrott inom den forskningsgren som försöker finna metoder att från just den patient som är i behov av en transplantation få fram stora mängder av pluripotenta stamceller. Det vill säga celler som kan växa och dela sig hur många gånger som helst och samtidigt har förmågan att utvecklas vidare till var och en av kroppens olika celltyper.

Inducerade pluripotenta stamceller

Forskare har under året lärt sig att ta celler (kallade fibroblaster) från människans hud och genom att föra in några gener i cellerna få dem att utvecklas till pluripotenta stamceller, d.v.s. celler som uppfyller alla de stränga kriterier forskarvärlden satt upp på en cells förmåga att utvecklas till olika slags celltyper för att den ska få kallas embryonal stamcell. Därigenom hoppas man i framtiden kunna få tillgång till de celler som behövs vid transplantationer utan att vare sig behöva göra ett klonat embryo från en människa, eller behöva förstöra detta embryo.

Vägen fram till denna upptäckt gick genom noggranna undersökningar av riktiga embryonala stamceller, där forskarna såg att dessa tillverkade mer än andra celler av ett antal av proteiner (kallade transkriptionsfaktorer) som reglerar hur mycket cellen ska bilda av andra proteiner (och som därigenom styr vad cellen är av för sort.) Forskarna förde in olika kombinationer av gener för dessa reglerande proteiner i vanliga hudceller, och under senvåren 2007 rapporterade tre olika forskargrupper att de oberoende av varandra lyckats få hudceller från möss att utvecklas till pluripotenta stamceller genom att föra in en kombination av fyra sådana gener i hudceller.¹⁶⁰

Under hösten 2007 rapporterade två av dessa forskargrupper att de lyckats göra samma sak med mänskliga celler¹⁶¹ och i slutet av året rapporterades att tekniken fungerar även om man bara använder tre av de fyra gener som fanns med i det ursprungliga receptet. Den gen som utelämnades i dessa försökskulle kunna tänkas öka risken för att cellerna utvecklas till cancerceller.¹⁶² Hos möss har det rapporterats att sådana inducerade pluripotenta stamceller kan användas för transplantationer som kan bota sjukdomar.¹⁶³ Närmare bestämt skapade man inducerade pluripotenta stamceller från en mus med en allvarlig ärftlig blodbristsjukdom (sickle cell-anemi), förde in den gen som saknades, och fick celler som kunde användas för att bota sjukdomen.

Under slutet av hösten kom dessutom rapporter som tydde på att det kanske inte skulle behöva vara nödvändigt att genmodifiera hudcellerna för att de skulle omvandlas till embryonala stamceller – bara genom att från utseendet välja ut vilka celler som skulle odlas vidare hade några forskare lyckats få fram cellkulturer som i flera viktiga avseenden påminde om embryonala stamceller.¹⁶⁴

Terapeutisk kloning av rhesusapa

Samtidigt har man för första gången lyckats genomföra så kallad terapeutisk kloning på en primat, närmare bestämt en rhesusapa (makak). Man började med att skapa ett klonat embryo från apan på samma sätt som då Dolly klonades: Man tog en kroppscell från apan, tog hand om dess cellkärna och förde in den i en äggcell, som berövats sin cellkärna. De em-

bryon som utvecklades från dessa ägg med nya cellkärnor skars upp, och från celler i embryots inre fick man cellkulturer, som uppfyllde de krav som ställs för att betrakta en cellodling som embryonala stamceller.¹⁶⁵

Märkta av erfarenheterna från de förfalskade rapporter med liknande innehåll som kom för ett par år sedan lät tidskriften som publicerade resultaten en oberoende forskargrupp upprepa de experiment, som visade att de embryonala stamcellerna verkligen var genetiskt identiska med den utpekade rhesusapan. Forskare som kommenterat resultaten säger att det nu inte kommer att dröja länge innan vi lär oss göra samma sak även på människa.

Cancerrisk vid stamcellsterapi

Samtidigt som man möjligen kan vara på väg att lösa problemet med att skapa ”personaliserade” stamceller som inte riskerar avstötas har uppmärksamhet riktats mot risken för att terapier med stamceller skulle kunna leda till cancer. Om en cell i en stamcellsodling skulle råka få en mutation som gör att den delar sig oftare än intilliggande celler skulle detta resultera i att de muterade cellerna så småningom dominerade odlingen. Undersökningar som publicerats under året har visat att många celler i olika stamcellsodlingar har liknande förändringar i kromosomerna, vilka mycket väl skulle kunna vara just sådana som ökar cellens förmåga att dela sig, och som därför potentiellt skulle kunna medföra ökad risk för att cellerna på plats i en kropp skulle utveckla tumörer.¹⁶⁶

Användbara celler från embryonala stamceller

Ytterligare framsteg har under året skett när det gäller att få mänskliga embryonala stamceller att bilda olika celltyper och vävnader, som skulle kunna användas för att reparera skadade vävnader. Till exempel har mänskliga embryonala stamceller utvecklats till så kallade endotelceller, som bildar blodådror. Då dessa förts in i en mus, som tål mänskliga celler, bildade de nya blodådror i musen.¹⁶⁷ Man har också fått sådana celler att bilda nya blodådror i de delar av ett hjärta som skadats vid en infarkt.¹⁶⁸ Andra forskare har rapporterat att de lyckats få mänskliga embryonala stamceller att bilda hjärtmuskelceller, och att även dessa i möss kunnat delta i att reparera skador på hjärtan.¹⁶⁹ Vidare har mänskliga embryonala stamceller under året rapporterats ha utvecklats till leverceller,¹⁷⁰ de celler i benmärgen som bildar ben och brosk (mesenkymala stamceller)¹⁷¹ och de oligodendrocyter, som lindar sig kring nervceller för att skydda dem, och som förstörs vid multipel skleros (MS).¹⁷²

Vuxna stamceller

Under de senaste åren har det rått oklarheter kring frågan om hur mångsidiga de olika så kallade vuxna stamcellerna egentligen är, och hur stor sannolikheten är att man kan få dem att utvecklas till de olika celltyper, som skulle behövas vid olika terapier. En studie som publicerades under 2007 har visat att man i vart fall kan få sådana stamceller som normalt bildar epitelceller (hud- och slemhinneceller) att istället bilda glatt muskulatur.¹⁷³ Tveksamheter har emellertid uppstått kring några tidigare mycket uppmärksammade studier där man fått vuxna ben- och broskbildande stamceller att utvecklas till celler, som skulle kunna ge upphov till flertalet olika mänskliga celltyper. Dessa studier har visat sig vara svåra att upprepa, och några av de mest betydelsefulla vetenskapliga rapporterna har visat sig innehålla identiska bilder som påstått föreställa olika saker.¹⁷⁴

Navelsträngsceller

En undersökning har gjorts av de omtalade stamcellerna i navelsträngsblod, som visar att de å ena sidan har förmåga att bilda ett antal olika celltyper, men att de å andra sidan (med dagens tekniker) bara delar sig ett begränsat antal gånger, så att man inte får fram så mycket av de önskade cellerna från en persons navelsträng.¹⁷⁵

Debatt om människa-djur chimärer i stamcells forskning

De senaste årens tekniska utveckling av stamcells forskningen har rest några svåra frågor om relationen mellan människan och andra djurarter:

För det första finns frågan om man ska få ta cellkärnan från en människocell, och föra in den i ett ”urkärnat” ägg från en annan art. Detta har bland många forskare setts som ett tänkbart sätt att komma till rätta med svårigheten att få tag på tillräckligt många mänskliga äggceller för att kunna utveckla teknikerna för terapeutisk kloning. Sådana experiment har i flera år utförts i Kina och under senare år också varit tillåtna i Storbritannien. Det råder stor osäkerhet om det verkligen kan vara möjligt att få fram fungerande embryonala stamceller på detta sätt. Om det skulle fungera skulle arvsanlagen hos de celler som bildas i allt väsentligt komma från människa, men eftersom teknikerna innebär att man för in mänskliga arvsanlag i äggceller från andra arter reser de ändå principiellt viktiga frågor om arters integritet och avgränsning.

För det andra diskuteras frågan om man ska få spruta in mänskliga embryonala stamceller i ett tidigt embryo från ett djur, eller i ett vuxet djur. (Det sistnämnda görs idag rutinmässigt, då man testar om embryonala stamceller har förmågan att utvecklas till alla kroppens olika celltyper. Det förstnämnda förekommer i viss forskning.). I bägge dessa fall skapas vad som kallas chimärer, dvs. individer som blir blandningar av celler av olika ursprung, i detta fall till och med från olika arter. Om sådana människa/djurchimärer skapas diskuteras också om det ska vara tillåtet att låta dem para sig med andra djur och med varandra. I sådana fall finns möjligheten att en mänsklig och en icke-mänsklig könscell möts i ett försök att befrukta varandra, något vi vet inte skulle fungera. Om däremot två chimärer parade sig med varandra finns möjligheten att två mänskliga könsceller befruktar varandra och utvecklar ett mänskligt embryo inne i ett djur.

Under året har International Society for Stem Cell Research presenterat ett förslag till etiska riktlinjer som berör dessa frågor.¹⁷⁶ Riktlinjerna förbjuder inte skapande av människa/djurchimärer, men de kräver att det ska finnas mycket starka skäl för att chimärerna ska tillåtas para sig med andra djur, och innehåller ett kategoriskt förbud mot att chimärer parar sig med varandra.

3. Genteknik i forskning

Gentekniken har länge spelat en viktig roll för forskningen inom olika grenar av biologin. Med de senaste årens stora satsningar på genomforskning har dess betydelse ökat ytterligare.

3.1 Genomforskning och systembiologi

Tanken bakom satsningarna på att studera hela genom har varit att molekylärbiologer ska övergå från att studera delar till att studera helheter, från att titta på enstaka proteiner och gener till att analysera hur hundratals olika proteiner och gener samverkar med varandra. För att göra detta samlar man med storskaliga metoder in så mycket information som möjligt om så många gener och proteiner som möjligt, och använder kraftfulla datorer för att lagra och sortera informationen. Tanken är att man sedan genom att analysera informationen ska nå en djupare förståelse av de komplexa system, som de levande cellerna och organismerna är. Följaktligen kallar man ofta försöken att analysera dessa komplexa helheter för systembiologi.

Bestämna sekvenser

Det första och tekniskt enklaste steget mot att skapa en sådan helhetsbild av en arts biologi är att sekvensbestämna dess genom. Under året har de laboratorier som specialiserat sig på att storskaligt bestämma DNA-sekvenser arbetat vidare, och sekvenser har presenterats från ett stort antal nya arter. Bland dem finns bland annat en preliminär version av hästens DNA-sekvens¹⁷⁷ och noggrannare analyser av sekvensen hos katt¹⁷⁸ och rhesusapa (makak).¹⁷⁹ Rhesusapans sekvens anses speciellt intressant för de forskare som försöker förstå vilka genförändringar som har gjort oss till människor. När man tidigare identifierat skillnader mellan människans och schimpansens arvs massa har man inte vetat om det varit frågan om en förändring som skett på vägen mot människan eller på vägen mot schimpansen. Genom att jämföra med rhesusapans sekvens kan man nu med hög säkerhet peka ut de skillnader som representerar just mänskliga innovationer.

Vidare har under året kompletta sekvenser presenterats för ett pungdjur (grå kortsvansad opossum, *Monodelphis domestica*),¹⁸⁰ den östasiatiska sötvattensfisken medaka,¹⁸¹ den mygga som sprider dengue-feber och gula febern (*Anopheles gambiae*),¹⁸² en rundmask som orsakar elephantiasis (*Brugia malayi*),¹⁸³ tolv olika närbesläktade bananflugearter¹⁸⁴ och den några centimeter långa havsanemonen *Nematostella vectensis*.¹⁸⁵ Trots att havsanemoner står betydligt längre från däggdjuren än insekter och maskar visade det sig att havsanemonens genom var mycket mer likt däggdjurens än insekters och maskars. Liksom människans gener är havsanemonens fullproppade av långa till synes meningslösa sekvenser, som kallas introner. Havsanemonens genantal påminner mer om människans än om insekters och maskars, och många gener som finns hos däggdjur men saknas hos maskar och insekter visade sig finnas hos havsanemonen. Detta tyder på att utvecklingen inte bara skett genom att somliga organismer utvecklat ett allt mer komplext genom, utan också genom att en del organismer gjort sig av med delar av sin komplexitet.

Den första genomsekvensen för en fruktbarande kulturväxt har presenterats under året, nämligen sekvensen för den röda vindruvan från Bourgogne, Pinot Noir.¹⁸⁶ Därtill har sekvensen publicerats för en organism som befinner sig mitt emellan de enklaste djuren och de enklaste växterna, den encelliga algen *Chlamydomonas reinhardtii*.¹⁸⁷ Denna har å ena sidan utskott som kallas flageller, som gör att den likt ett djur kan röra på sig. Å andra sidan har den liksom växter kloroplaster, så att den kan utföra fotosyntes. DNA-sekvensen

har vidare bestämts för två sjukdomsframkallande organismer från den grupp som tidigare kallades encelliga djur, men som biologer idag benämner protister: den sexuellt överförbara parasiten *Trichomonas vaginalis*¹⁸⁸ och en varelse som lever i många städers vattenledningar och kan orsaka svåra maginfektioner, *Giardia lamblia*.¹⁸⁹

Under året har sekvensen för några olika svamparter presenterats: Den filamentösa svampen *Fusarium graminearum* (som kan angripa odlingar av råg och vete, varvid den både reducerar skörden och kontaminerar säden med toxiner),¹⁹⁰ den jästliknande *Pichia stipitis* (som används i bioteknikindustrin för att förbereda växtbiomassa för alkoholproduktion)¹⁹¹ och den filamentösa *Aspergillus niger*, som används i bioteknikindustrin för att bilda organiska syror, och som ofta genmodifieras för att i odlingar tillverka olika proteiner.¹⁹²

Sekvenser har också presenterats för en lång rad bakterier (både av de typer som idag kallas eubakterier och för arkaer). Till exempel har man bestämt sekvensen för bakterien *Geobacillus thermodenitrificans*, som isolerats från djupa oljekällor.¹⁹³ Eftersom den bakterien kan bryta ner och leva på den typ av långa kolväten som råolja består av hoppas man att kunskaper om dess gener ska kunna hjälpa till att utveckla metoder för att sanera efter oljeutsläpp. Liknande hopp ställs till sekvensen från bakterien *Methylibium petroleiphilum*,¹⁹⁴ som kan bryta ner ett misstänkt cancerframkallande ämne, som skulle kunna läcka ur bensinlager, och kontaminera grundvattnet.

Bland andra bakterier vars genomsekvens presenterats under året kan nämnas *Bacillus amyloliquefaciens* (som lever i symbios med speciella växter, förser dem med viktiga näringsämnen och hjälper dem motstå parasiter),¹⁹⁵ *Candidatus Ruthia magnifica* (som lever inne i det ryggradslösa djuret *Calypptogena magnifica* i utkanten av heta källor djupt nere i världshaven, och genom att utföra olika kemiska reaktioner förser dessa med energi).¹⁹⁶

I de databaser som är sammanlänkade med en av de mest använda portalerna för DNA-sekvenser (NCBI, som drivs av amerikanska National Institute of Health) kunde man vid årets slut hitta kompletta eller närmast kompletta genomsekvenser för tre primater, tio andra ryggradsdjur, sju ryggradslösa djur, tre blommande växter, sexton svampar, åtta andra encelliga eukaryoter, 49 arkebakterier (arkaer) och 579 vanliga bakterier (eubakterier).

Vad i sekvenserna är gener?

Efter sekvensbestämningen av det humana genomet tog det många år av analyser innan forskarna till slut kunde konstatera att där fanns i storleksordningen 21 000 gener som beskriver proteiner. Under senare år har det dock blivit uppenbart att det dessutom finns ett mycket stort antal gener, som ger upphov till RNA-molekyler, som inte översätts till proteiner utan själva utför olika, hittills okända, arbetsuppgifter i cellerna. Det pågår flera försök att reda ut både hur många dessa RNA-molekyler är, var generna för dem sitter och vad dessa RNA-molekyler egentligen gör.

När en procent av människans genom analyserades i detalj visade det sig att så gott som all DNA-sekvens också kopierades till RNA. Mycket av denna sekvens försvann i och för sig, då de olika RNA-molekylerna (i en process som kallas splitsning) stympades och redigerades innan de fick sitt slutliga utseende. I denna procent av genomet hittades hundratals regioner som gav upphov till tidigare okända RNA-molekyler (som inte beskriver proteiner).¹⁹⁷

En undersökning av över 3000 icke-proteinkodande RNA-gener har visat att RNA-molekylernas sekvenser har påtagliga likheter mellan olika däggdjur, vilket tolkas som att deras funktioner uppenbarligen varit tillräckligt viktiga för att bevaras genom evolutionen.¹⁹⁸ Analyser av flera tusen RNA-gener har visat att dessa ofta ligger i anslutning till början eller slutet av protein-kodande gener, och att många av de längre RNA-molekyler

som bildas sedan friseras till mycket korta molekyler.¹⁹⁹ En undersökning rapporterar om analyser av stora mängder RNA-molekyler som renats fram från olika mänskliga celler. Man hittade där sekvenser som motsvarade drygt 17 000 av de tidigare beskrivna protein-generna, och ytterligare 15 000 sekvenser som hittills inte betraktats som gener, men som uppenbarligen beskriver RNA-molekyler, som finns i cellerna.²⁰⁰

För andra arter än människan pågår fortfarande arbetet med att peka ut de platser i genomet där det finns gener för proteiner. Under 2007 presenterades till exempel en atlas över olika slags gener i risplantans genom²⁰¹ och en lista över gener som bildar proteiner i olika ci-trusträd.²⁰²

Vad gör generna?

För att omvandla en karta eller lista över olika sekvenser av proteiner och RNA-molekyler i en levande varelse till en förståelse för hur olika processer i varelsen går till och fungerar måste man reda ut var i organismen de olika proteinerna och RNA-molekylerna finns, och vad de har för uppgift.. Denna verksamhet kallas funktionell genomik..

Endast sällan kan forskare genom ett enda experiment ta reda på vad en viss gen har för funktion. Men genom att lägga ihop information från många olika slags undersökningar kan forskarna lägga pussel och ringa in troliga funktioner för olika proteiner, och därmed sätta upp hypoteser, som kan testas i direkta experiment. En rad tekniker har därför utvecklats för att i stor skala kunna svara på frågor som: I vilka celler avläses en viss gen? Var i kroppen finns genens protein? Var i cellerna finns det? Vilka andra proteiner kan det binda till? Vad händer om proteinet saknas? Resultaten av sådana undersökningar samlas idag i öppna databaser, där alla forskare som så önskar kan hämta information för att lägga pussel kring just det biologiska eller medicinska problem, som hon eller han studerar. I dessa databaser kan man idag hitta mer eller mindre preciserad information om funktionen hos merparten av människans protein-gener.²⁰³

Viktiga ledtrådar till ett proteins funktion kommer från kunskap om var i kroppen proteinet tillverkas, och var det sedan håller hus. Vid Kungliga Tekniska Högskolan i Stockholm leds ett arbete med att kartlägga exakt var i människokroppen vart och ett av alla våra olika proteiner finns, och sammanställa denna information till en mänsklig proteinatlas. Arbetet börjar med att man tar genen för vart mänskligt protein och stoppar in dem en bakterier eller andra mikroorganismer, och försöker få dessa att tillverka proteinet. Proteinets sprutas sedan in i en kanin, som bildar antikroppar som kan känna igen proteinet. Antikropparna märks därefter in med färgämnen och droppas över tunna skivor av olika typer av mänsklig vävnad. De färgade skivorna fotograferas genom mikroskop, läggs i en databas och analyseras av professionella histologer på olika håll i världen. Dessa anger sedan i databaserna vilka celltyper proteinet kan hittas i. Vid slutet av 2007 fanns i atlasen nästan 3 miljoner fotografier som visade var i kroppen mer än 3000 olika proteiner befinner sig.²⁰⁴ I ett annat storskaligt projekt arbetar amerikanska forskare med att bygga en liknande atlas över människans hjärna. Denna atlas ska dock inte visa var proteinerna finns, utan var de bildas, d.v.s. var det bildas budbärar-RNA från deras gener.²⁰⁵

Ett klassiskt sätt att få information om vad en gen gör är att slå ut genen hos en organism, och se vad som då händer. Av uppenbara skäl kan sådana experiment inte göras på mänskliga, utan man utnyttjar andra så kallade modellorganismer, bland annat mus. Under året har ett konsortium bildats av tre stora samarbeten mellan forskare, som arbetar med att slå ut gener hos möss. Syftet är att få en enhetlig teknik och enhetliga beskrivningar av de eventuella effekter man hittar hos de genförändrade mössen. Hittills har det i dessa samarbeten skapats 4000 olika möss med olika gener utslagna. Ytterligare 7000 gener har slagits ut hos musembryon, som lagras nedfrysta, så att de forskare som är intresserade kan få fram möss med genen ifråga utslagen. Därigenom har man kommit mer än halvvägs mot att slå ut alla musens runt 21 000 proteinbeskrivande gener.²⁰⁶

Systembiologi

Målet med detta arbete är naturligtvis inte i sig databaser med långa sekvenser och listor på olika proteiners och RNA-molekylers lokalisering och funktioner. Det är att använda dessa kataloger för att få helhetsbilder av och bättre förståelse för olika processer och system i kroppen.

Till exempel har forskare hos bananflugan studerat de små bubblor (kallade fagosomer) som bakterier hamnar i när de äts upp av celler från kroppens försvar. Forskarna har systematiskt undersökt i vilka kombinationer alla de 650 proteinerna i bubblorna kan binda till varandra. Därigenom har de kunnat dela in proteinerna i olika grupper, där proteinerna tycks sitta ihop med varandra och därmed möjligen kan vara inblandade i samma process. Därefter har man undersökt vad som händer med bubblornas förmåga att döda olika slags bakterier ifall vart och ett av de 650 proteinerna saknas. Man kombinerade sedan iakttagelserna av vad som gick snett när olika proteiner saknades med tidigare kunskap om en del av proteinernas funktion och kunde därigenom lista ut vad många av de olika proteingrupperna hade för arbetsuppgifter.²⁰⁷

Andra forskare har använt ett liknande nätverkstänkande för att hitta proteiner, som kan vara inblandade vid uppkomsten av bröstcancer.. Forskarna utgick då från fyra gener de säkert visste var inblandade.. De utnyttjade uppgifter från olika databaser om vilka geners proteiner som kan binda till varandra, vilka gener som används i samma uppsättningar av celler och vilka som används under samma omständigheter. Därigenom konstruerades ett nätverk mellan 118 olika gener som var förbundna med de fyra ursprungliga generna och med varandra med sammanlagt 800 interaktioner. Bland de gener som dök upp i nätverket fanns flera som man tidigare hade skäl att anta var inblandade i sjukdomens uppkomst. Många hade man dock tidigare inte haft något skäl att misstänka att de var inblandad i sjukdomen. När en sådan gen undersöktes närmare visade det sig dock att den kan finnas i flera varianter, som påverkar risken för bröstcancer åt olika håll.²⁰⁸

3.2 Skillnader mellan individer, sannolikhetsgener och vår historia

Under året har stora framsteg skett både när det gäller att kartlägga hur olika människors arvsanlag kan skilja sig åt, och för att analysera dessa skillnader. Därigenom har man dels hittat ett stort antal gener som påverkar risken för olika sjukdomar, dels fått en helt ny bild av människoartens biologiska utveckling.

Skillnader mellan individers genom

En stor kartläggning har presenterats, som pekar ut över tre miljoner ställen i människans genom, där enstaka DNA-bokstäver kan skilja sig åt mellan olika människor. Sådana ställen kallas "Single Nucleotide Polymorphisms" (SNPs). Vart och ett av dessa tre miljoner ställen har analyserats hos sammanlagt 270 personer från fyra olika delar av världen.²⁰⁹ Detta projekt, som kallas HapMapII är en uppföljning av ett arbete som presenterades drygt ett år tidigare, där några hundra tusen sådana ställen analyserats. Informationen i dessa kartor är inte i första hand värdefull i sig själv, utan därför att den ger forskarna värdefulla redskap för att hitta gener som påverkar sjukdomar och andra egenskaper, och gener där sentida förändringar gynnats av det naturliga urvalet. När dessa skillnader i enstaka baspar analyserats på människor från olika delar av världen ser man att de flesta av dessa skillnader förekommer hos alla eller flera olika folkgrupper, men att en betydande minoritet av dem bara förekommer hos en folkgrupp.²¹⁰

Forskarnas uppmärksamhet har under senare år också riktats mot stora bitar av människans arvs massa (tusentals DNA-bokstäver långa) som kan finnas i olika antal i olika genom. Man kallar sådana skillnader för "Copy Number Variation" (CNV). Under året har en första kartläggning av sådan kopietsvariation identifierat över tusen regioner som är längre än 3000 DNA-bokstäver, och som är dubblerade i somliga men inte andra genom.²¹¹ En noggrannare kartläggning har startats, som syftar till att detektera huvuddelen av de regioner i genomet som är dubblerade hos mer än 5 % av människorna.²¹² Forskare har sedan frågat sig hur stort bidrag dessa två typer av skillnader ger för att förklara de ärftliga skillnaderna mellan olika individer. I en undersökning har man sett att skillnader i enstaka bokstäver förklarar 83 % av variationen i den mängd olika människor bildar av en rad olika proteiner, medan skillnader i kopiets förklarar 17 % av variationen.²¹³

Hos en rad andra arter än människan har man under året presenterat liknande kartläggningar av ställen där olika individer har olika DNA-bokstäver: Över åtta miljoner sådana ställen har kartlagts hos labbmusen,²¹⁴ och över en miljon hos växtgenetikernas favoritväxt backtrav (*Arabidopsis thaliana*). Även för malariamyggan²¹⁵ och malariaparasiten²¹⁶ har liknande kartläggningar publicerats.

Förstå människans utveckling

Med hjälp av dessa kartläggningar av skillnader mellan olika individer har forskarna fått fram mycket information om människans utveckling och historia. Viktig sådan information har man fått från det faktum att man hittat ett antal regioner i genomet, där graden av variation mellan olika människor är mycket mindre än i resten av arvs massan. Sådana regioner kan ha tillkommit på följande sätt: Långt efter det att huvuddelen av variationen mellan olika människor skapats uppkom hos en människa på en kromosom en ny genvariant, som gav sin bärare stora överlevnadsfördelar. De som hade denna gen fick därför i genomsnitt fler överlevande avkommor, och genvarianten blev därför allt vanligare bland människorna. Eftersom bitar av kromosomer byts ut med varandra när könsceller bildas kom det efter hand att, på huvuddelen av kromosomen, finnas ungefär lika mycket variation som i arvs massan som helhet. Men just kring genen kom de allra flesta som bar den nya, "bättre" genvarianten att ha det utseende, som den människa hade, där genförändringen ursprungligen uppstod. Därför kom variationen just runt denna gen att vara mycket lägre än i resten av arvs massan.

När forskarna analyserade data från den stora kartläggningen av 8 miljoner ställen med enkelbokstavskillnader hittade de inte mindre än 300 regioner i människans genom, med så kraftigt minskad variation, att det bedömdes som mycket sannolikt att dessa var resultatet av att nya, fördelaktiga genvarianter uppkommit under de senaste 50 000 åren (dvs. efter det att olika grupper av människor börjat vandra åt olika håll). När forskarna frågade sig vilka de gener kan ha varit, som fått förändringar som gett dessa överlevnadsfördelar, ser man att det i de flesta av regionerna med riktigt låg variation ligger gener för proteiner som påverkar förmågan att hantera olika virus, bakterier och andra parasiter, för proteiner som behövs för att hantera olika slags livsmedel, och för proteiner som påverkar kroppsform, behåring, hudfärg och andra egenskaper som hjälper till att anpassa kroppen efter skilda klimat. De genetiska förändringar som skett hos människor och selekterats av naturligt urval efter det att olika folkgrupper började spridas åt olika håll över jorden har alltså i de allra flesta fall hjälpt människan att anpassa sig till nya klimat, nya födoämnen och nya smittämnen.²¹⁷ Inte i någon av regionerna har man hittat gener för proteiner som tros kunna påverka nervsystemets eller hjärnans sätt att fungera.²¹⁸

I några fall har man också hittat och analyserat de gener, som fått förändringar som varit till nytta för vissa grupper av människor: Hos Youribafolket i västra Afrika har man till exempel sett att det skett en stark selektion för genvarianter som ökar förmågan att hantera det virus som ger Lassa-feber.²¹⁹ Det enzym som bildas i saliven och bryter ner stärkelse (amylas) beskrivs av en gen, vars kopiets varierar kraftigt mellan olika individer. Antalet

kopior av denna gen har under året visats ha ett samband med ifall den folkgrupp man kommer från traditionellt haft en föda med mycket eller lite stärkelse.²²⁰

Förmågan att tåla färsk mjölk även som vuxen har visat sig ha uppkommit oberoende av varandra både hos boskapsskötande européer och hos olika herdefolk i Afrika. Förmågan har hos alla folkgrupperna uppkommit genom utbyte av en DNA-bokstav (olika bokstäver i de olika folkgrupperna) i den styrsekvens, som påverkar när och hur mycket man ska bilda av det protein (laktas), som bryter ner mjölksocker i tarmen.²²¹ DNA-sekvenser från ben från människor som levde före jordbrukets intåg i Europa visar att denna mutation inte uppkom, eller i vart fall inte blev vanlig, förrän efter boskapsskötselns ankomst.²²²

Färgen på människans hud, hår och ögon bestäms av hur mycket man har på respektive ställe av färgämnet melanin, som skyddar kroppen från solens ultraviolettera strålning. Ett stort antal gener beskriver proteiner som är inblandade i att tillverka och transportera detta ämne. Skillnader i många av dessa gener bidrar till att förklara skillnader i hudfärg, och forskarna är bara i början av processen att kartlägga vilka dessa gener och skillnader är. Uppenbart är i vart fall att människans ursprungliga hudfärg var mycket mörk, och att ljus hy utvecklats sent under människans historia av de folkslag som levde av jordbruk i områden med lite solsken. Jordbrukande människor behöver nämligen till skillnad från samlare-jägare utsättas för en viss mängd UV-strålning för att kunna bilda vitamin D. Under året har en undersökning publicerats, som visar att många av de genvarianter som gett européer ljus hy saknas hos ljushyade asiater. Utvecklingen av ljus hy måste därför ha skett parallellt och genom i vart fall delvis olika mutationer i Europa respektive Asien.²²³

Hitta sannolikhetsgener för sjukdomar och olika egenskaper

Kartläggningen av skillnader mellan olika människors arvs massa och allt effektivare metoder för att analysera dessa skillnader har under året lett till en störtflod av rapporter om gener som kan finnas i olika varianter som påverkar risken för olika sjukdomar. Framför allt har man studerat risker för den rika världens stora folksjukdomar, men även risker för en del infektioner och sannolikheten för några andra egenskaper har undersökts.

En genomgående tendens i dessa studier är att man hittat ett stort antal gener, som var och en har en liten effekt på risken för sjukdomen. Hos de flesta gener som identifierats ökar den olyckliga genvarianten risken för sjukdom med mellan 20 och 50 %, bara i enstaka fall har man hittat genvarianter som mer än fördubblar eller halverar sjukdomsrisk. I de flesta fall tycks det vara tiotals olika gener som tillsammans bestämmer den ärftliga risken för att drabbas.

Principen för dessa analyser är i grunden enkel. Man tar ett stort antal patienter med den sjukdom man är intresserad av, ett lika stort antal friska kontroller, tar blodprov från dem alla, och analyserar några hundra tusen ställen utspridda över genomet, där det är känt att olika människor kan ha olika DNA-bokstäver. Sedan letar man efter ställen, där man ser att en betydligt större andel av de sjuka än av de friska har en viss DNA-bokstav. Är denna tendens tydlig på flera ställen som ligger intill varandra kan man känna sig rätt säker på att det någonstans i närheten finns en gen, som kan finnas i olika varianter, som ger olika risk för sjukdomen.

I den största av de studier som publicerats under året testades en halv miljon ställen med skillnader i DNA-sekvensen hos 17 000 personer.²²⁴ Bland dem fanns några tusen patienter med vardera ledgångsreumatism, högt blodtryck, Crohns sjukdom (en tarminflammation), hjärtinfarkt, bipolär sjukdom, typ-1 diabetes (ungdomsdiabetes) och typ 2-diabetes (tidigare kallad åldersdiabetes). Sammanlagt hittades i denna studie 24 nya riskgener, samtidigt som ett betydande antal tidigare kända eller misstänkta riskgener bekräftades.

Under året har det rapporterats om nio olika ställen i genomet, där det finns gener som i olika varianter kan påverka risken för prostatacancer,²²⁵ fyra ofta förekommande och fyra sällsynta genvarianter som ökar risken för bröstcancer²²⁶ och två gener som påverkar risken för tjocktarmscancer.²²⁷

Speciellt framgångsrikt har arbetet varit att hitta gener som påverkar risken för olika auto-immuna sjukdomar: Minst nio ställen har hittats som påverkar risken för diabetes typ-I (ungdomsdiabetes).²²⁸ Åtta ställen har hittats med gener som säkert påverkar risken för tarminflammationen Crohns sjukdom, och därtill sex ställen med gener som kan ha en svag effekt.²²⁹ Två gener har hittats som påverkar risken för ledgångsreumatism,²³⁰ två som påverkar risken för multipel skleros,²³¹ två som påverkar risken för SLE²³² och två som påverkar risken för psoriasis.²³³

Även bland de sjukdomar, där man vet att livsstil och kost har stor betydelse för att avgöra om man ska drabbas har man hittat en hel del gener, som dessa livsstilsfaktorer samverkar med. Man har till exempel hittat tio ställen i genomet som påverkar risken för diabetes typ-II (tidigare kallad åldersdiabetes),²³⁴ en gen (kallad FTO) där en olycklig variant på bägge kromosomerna ger i genomsnitt 3 kg högre kroppsvikt och 60 % ökad risk för fetma²³⁵, en kromosomregion där en genvariant kan ligga som ger ökad risk för arteroskleros (tidigare kallat åderförfettning)²³⁶ och två regioner där olyckliga genvarianter kan öka risken för hjärtflimmer med 40 respektive 70 %.²³⁷ Därtill har man hittat en mycket sällsynt genvariant som ger dramatiskt ökad risk för hjärtinfarkt, och en relativt vanlig genvariant, som om den finns på bägge kromosomerna ökar risken för hjärtinfarkt med 60 %.²³⁸ En gen har hittats som påverkar risken för stroke²³⁹ och två som påverkar risken för gallsten.²⁴⁰

Man har vidare sett att risken för grön starr är bortåt hundra gånger högre för dem som har två olyckliga förändringar av DNA-sekvensen i genen för det enzym, som bildar de elastiska fibrer i ögat, som spelar en viktig roll vid sjukdomen.²⁴¹ För makuladegeneration, som är en vanlig orsak till blindhet hos äldre, har man upptäckt att risken ökar betydligt, om man har en olycklig variant av en annan gen.²⁴² Under året har tre olika gener hittats, som påverkar risken för äldre att insjukna i Alzheimer,²⁴³ och två gener som påverkar risken för astma.²⁴⁴

Det är inte bara för kroppsliga sjukdomar man letat riskgener. Under året har man hittat två gener som påverkar risken för autism och andra störningar inom autism-spektrat,²⁴⁵ en tidigare okänd genvariant som påverkar risken för schizofreni²⁴⁶ och sex nya gener som påverkar risken för bipolär sjukdom (manodepressivitet).²⁴⁷ Sju gener, som man tidigare visste påverkade risken för alkoholberoende har också visats påverka risken för att bli beroende av kokain och opiater.²⁴⁸ Och man har hittat två gener, där olika varianter av genen påverkar risken att bli nikotinberoende efter en kort period av rökning. Bägge generna beskriver receptorer på hjärnans nervceller, som kan fänga upp och påverkas av nikotin.²⁴⁹

Därtill har forskarna hittat några gener, där olika genvarianter påverkar risken för olika infektioner. Exempelvis har man hittat en gen för ett protein, som sänder varningssignaler om infektioner in i de vita blodkropparna, där en turlig variant av genen gör att man har betydligt bättre chans än annars att klara sig undan malaria, tuberkulos, blodförgiftning och invasiv lunginflammation. Andra varianter av gener för liknande proteiner har visats påverka risken för otrevliga symptom om man får herpesinfektion på könsorganen.²⁵⁰ Genvarianter som påverkar hur mycket andra vita blodkroppar bildar av signalämnet lymfotoxin alfa har visats påverka risken för lepra (spetälska), så att risken att bli sjuk under barndomen är sex gånger högre hos dem med den oturliga genvarianten.

Sammanlagt fyra gener har under året hittats som påverkar hur väl kroppen kan stå emot en HIV-infektion. När man undersökt två av dem närmare har man funnit att en kombination av en viss variant av den ena genen i kombination med en viss variant av den andra har en

mycket starkare skyddande effekt än summan av de två genernas enskilda bidrag. Antagligen finns det många fler fall av sådan gensamverkan, där vissa specifika kombinationer av olika genvarianter på olika ställen kan ha mycket stark effekt på risken för en sjukdom.

Det är inte bara sannolikheten för olika sjukdomar som kan påverkas av olika genvarianter. De flesta av våra egenskaper formas i ett komplicerat samspel mellan arv och miljö och kan därför påverkas (men sällan bestämmas) av olika genvarianter. Det har dock varit mycket lättare att finansiera forskning för att leta gener som påverkar risker för sjukdomar än gener som påverkar andra egenskaper. En rapport har dock kommit under året som visar att förmågan att lära sig av misstag med otrevliga konsekvenser påverkades av vilken variant man hade av genen för dopamin D2-receptorn, ett av många olika proteiner som på ytan av nervceller kan fånga upp signalämnet dopamin.²⁵¹

Vad är då syftet med detta letande efter gener som påverkar risken för olika sjukdomar? Alla forskare är ense om att kunskap om dessa gener och deras proteiner kommer att hjälpa oss att bättre förstå vad som sker i kroppen vid dessa sjukdomar, och att den därför kan hjälpa oss utveckla nya behandlingar och läkemedel. Det råder också någorlunda enighet om att det kan komma att visa sig att en del av dessa behandlingar bara fungerar eller är meningsfulla för människor med vissa gener eller genkombinationer, vilket kan komma att leda till att gentester ibland används för att välja behandlingsform. Vidare tror många forskare att fortsatta undersökningar av alla dessa gener och genvarianter kan leda till insikter om att speciella kombinationer av genvarianter och livsstilsfaktorer kan ha mycket större påverkan på risken än de enskilda genvarianterna för sig. Och att man därför med tiden kan börja ge personaliserade livsstilsråd utifrån gentester.

Däremot råder det stor tveksamhet ifall det kommer att bli möjligt att på ett meningsfullt sätt förutsäga ”den genetiska risken” för att man ska drabbas av olika sjukdomar. De flesta av de gener som påverkar risken har nämligen mycket liten effekt var och en för sig, och risken för de flesta sjukdomar tycks påverkas av många olika gener. Många genetiker föreställer sig därför att när man väger samman alla dessa genvarianter kommer man i de flesta fall att komma fram till att vi alla har ungefär lika stor genetisk risk för de flesta sjukdomar.

3.3 Studera annat med genteknik:

Infektionssjukdomar

Genteknik har länge haft stor betydelse för den forskning som försöker förstå och hantera olika infektionssjukdomar. Under året har forskare till exempel kunnat rapportera hur det i detalj gått till när en normal stafylokockbakterie i en patient utvecklat resistens mot ett antal olika antibiotika (och därmed omvandlats till en multiresistent *Staphylococcus aureus*, MRSA). Genom att under tre månader successivt samla på sig 18 olika förändringar av enstaka DNA-bokstäver, som var och en gjorde det lite lättare för bakterien att tåla de olika antibiotika patienten hade behandlats med, hade bakterien blivit fullständigt oberörbar av vancomycin, och därtill förhållandevis bra på att tåla ett antal andra närbesläktade antibiotika.²⁵²

Gentekniska experiment har också bidragit till förståelsen för hur influensavirus kan hoppa mellan fågel och människa. Till exempel undersöktes ett fågelinfluensavirus som dödat en tolvårig thailändsk pojke. Man upptäckte att detta virus kunnat ta sig in i pojkens celler genom två förändringar i genen för det virusprotein, som griper tag i slemhinnecellerna. Genom dessa förändringar blev viruset mycket bättre än normala fågelvirus på att ta sig in i människoceller. Forskarna hoppas att analyser av just dessa DNA-bokstäver hos olika fågelvirus ska kunna användas för att undersöka hur stor risken är att de även ska kunna smit-

ta människor.²⁵³ Andra forskare har undersökt samma fråga genom att ta samma gen från det virus som orsakade Spanska sjukan år 1918, byta ut två DNA-bokstäver i denna gen och få ett protein som bara kan binda till fåglars slemhinnor, men inte till människors.²⁵⁴ Dessa undersökningar har under året övertygat forskarna om att det bara behövs mycket små förändringar i ett fågelvirus arvsmassa för att det även ska kunna infektera människor.

Andra rapporter under året har använt genteknik för att reda ut exakt hur poliovirus bär sig åt för att klättra från blodet in i blodådväggen i en människas hjärna,²⁵⁵ hur klamydiabakterier tar sig ut från en slemhinne cell för att kunna klättra in i en annan,²⁵⁶ och hur bakterien *S. Flexneri* försöker klara sig undan sitt offers immunförsvar. Då bakterien möter celler från kroppens försvar sprutar det in ett protein i försvarscellen, som blandar sig i regleringen av dess gener på ett sådant sätt att denna cell inte bara själv stannar upp, utan också skickar signaler till andra försvarsceller att också de ska ta det lugnt.²⁵⁷

Cancer

Gentekniken har under många år haft stor betydelse för cancerforskningen, och gjort det möjligt att både studera hur celler normalt reglerar sin celledelning, och hur enstaka genförändringar i cancerceller påverkat denna reglering så att celler börjat dela sig oftare än normalt. Med de nya storskaliga gentekniker som utvecklats har forskare dessutom börjat undersöka exakt hur många olika genförändringar som förekommer i tumörer, och vilka de är. Exempelvis har forskare undersökt prover från tumörer från vardera elva patienter med bröstcancer och tjocktarmscancer, och i bägge fallen funnit att fem mutationer varit mycket vanliga och förekommit i flertalet tumörer och celler i tumörerna, medan ytterligare 200 mutationer återkommit i flera men långt ifrån alla prover och celler. Detta visar att de säkerligen hjälper tumören att växa snabbare, men inte är nödvändiga för utvecklingen av cancer typen.²⁵⁸ I en annan undersökning har man testat tusen prover från många olika cancerformer för över tvåhundra kända cancerframkallade mutationer. Syftet med den undersökningen sägs vara att hitta mönster av mutationer i tumörer som kan användas för att ge prognos och rekommendera olika behandlingar.²⁵⁹

Andra sjukdomar

Under året har en rad genmodifierade möss skapats, som givits egenskaper som påmint om olika mänskliga sjukdomar. Därigenom har man fått försöksdjur, som gjort det möjligt att forska om sjukdomen på helt andra sätt än tidigare. Exempelvis har en mus skapats som fått försämrade sociala förmågor men ökad förmåga till spatial inlärning på ett sätt som påminner om autism och Aspergers syndrom.²⁶⁰ En annan genmodifierad mus har fått just den kombination av tvångstankar och tvångsbeteenden, som utmärker ”Obsessive-compulsive disorder”²⁶¹ och en tredje har fått flera men inte alla av de symptom som utmärker schizofreni.²⁶²

Hur kroppen fungerar

Genmodifierade djur spelar också en viktig roll i forskningen om hur kroppens olika system fungerar. Forskare som försöker förstå vad ett protein eller en gen har för funktion skapar nämligen ofta en genmodifierad mus, där denna gen är utslagen, en så kallad knock-out-mus. Egendomligheter hos sådana möss ger ofta forskare viktig information om vilken roll och funktion genen och proteinet kan ha. Ibland upptäcker man mycket oväntade saker på detta sätt.

Exempelvis upptäckte forskare som slagit ut genen för ett protein (Trpc2) som känner igen sexrelaterade luktämnen (feromoner) att musen som saknade genen utvecklade ett typiskt manligt sexbeteende: Honorna utstötte läten som hanar normalt använder för att locka till sig partners, de besteg sina partners och började jucka mot dem. Dessa egenskaper bestod även när de modifierade mössen flyttades från de vanliga laboratorieburarna till en mer naturlig miljö.²⁶³

Andra forskare slog i andra möss ut genen för ett protein (kallat CD38) som man tidigare bara visste var viktigt i immunförsvaret, men upptäckte att mössen blev asociala och att honor slutade bry sig om sina ungar. Det visade sig att genförändringen ledde till kraftigt minskade mängder av hormonet oxytocin, som spelar en viktig roll för att förmå en individ att skapa känslomässiga bindningar till den som råkar finnas i närheten.²⁶⁴ Denna upptäckt gav forskarna helt nya kunskaper om vilken roll CD38-proteinet spelar i kroppen.

Mindre förvånade blev de forskare som slog ut en gen (kallad PGC-1 β) som påverkar relationen mellan olika fibertyper i musklerna. Mössen fick nu mycket större andel än tidigare av en viss slags muskelfibrer (typ IIX), vilket ledde till att mössen i genomsnitt orkade springa 25 % mer än normala möss i ett ekorrhjul innan de blev utmattade.²⁶⁵

Genmodifierade möss har också under 2007 kastat ljus över de så kallade mikro-RNA gener, som upptäcktes för några år sedan. Det är gener för små RNA-molekyler, som har förmåga att minska eller slå av produktionen av många olika proteiner, vars gener innehåller sekvenser som passar ihop med mikro-RNAs. Det har dock varit oklart hur viktiga dessa molekyler varit för kroppen. Under året har flera olika forskare närmat sig den frågan genom att slå ut gener för några olika mikro-RNA-molekyler hos möss. De kunde alla konstatera att mössen fick allvarliga problem.²⁶⁶ När en gen (miR-155) slagits ut fick mössen över huvud taget inget fungerande immunförsvaret. När en annan gen (miR-1-2) slagits ut dog många möss som unga med hål i hjärtat. Hos en tredje mus (som förlorat miR-208) klarade inte hjärtat olika former av stress.

Undersöka ekosystem med genteknik

Med storskaliga genundersökningar har forskare världen över undersökt olika ekosystem, framför allt mikrobiologiska ekosystem (med bakterier och encelliga svampar). Eftersom dessa inte syns med blotta ögat och är förvillande lika varandra när man tittar på dem i mikroskop har man tidigare inte haft någon aning om vare sig hur många olika arter det finns på olika håll i naturen, och än mindre vilka dessa arter är.

Mest omtalat har ett projekt varit, där man under en världsomsegling med regelbundna mellanrum tagit prover av vatten, silat fram levande celler, renat fram deras DNA, slagit sönder detta och sekvensbestämt mängder av de små DNA-bitar, som på så sätt fås fram. I en första analys av de 41 första proverna från denna världsomsegling²⁶⁷ har man sekvensbestämt 6 miljarder baspar DNA, och funnit att de kommer från drygt 800 arter, varav bara hälften var kända sedan tidigare. Man har också fått en uppfattning om hur vanliga och ovanliga de olika arterna är i förhållande till varandra och hur sammansättningen av ekosystemen skiljer sig mellan olika delar av havet, mellan olika djup, och vid olika väderlek. Genom att titta på sekvensen hos de gener man hittar och jämföra med sekvenserna hos andra kända gener kan man också skapa sig en bild av vad bakterierna i ekosystemet ägnar sig åt. Bland annat har man upptäckt att en stor mängd av havsbakterierna har ett helt annat sätt att utnyttja energi i solljuset till att bilda socker än den normala fotosyntesen. I stället för klorofyll använder de, för att fånga in ljus, samma slags protein som det mänskliga ögat använder.

Genom liknande DNA-analyser har man kunnat se att det någon gång under de senaste årmiljonerna fanns gröna skogar med en rad olika barrträd och insekter på södra Grönland,²⁶⁸ att det finns fotosyntetiserande bakterier i de heta, starkt basiska källorna i Yellowstone, USA,²⁶⁹ att det tar sextio dagar för ekosystemet att återhämta sig efter ett spilloljeutsläpp i bakteriemattorna vid den franska medelhavskusten i Camargue²⁷⁰ och att det är mycket större variationsrikedom hos bakterierna i tarmarna hos barn som vuxit upp i det antroposofiska samhället utanför Järna än hos andra barn som vuxit upp på landet.²⁷¹ I andra studier har man undersökt bakteriesamhällena i allt från söndervittrande betong i kloaksystem²⁷² och salta kalla källor i permafrosten i den kanadensiska tundran²⁷³ till

mjölk- och ostkulturerna under produktionen av ost i den franska byn Saint-Nectair²⁷⁴ och den torkade och jästa syditalienska korven ”Soppressata” från Vallo di Diano.²⁷⁵

Genom att leta efter gener från bakterier i magen på termiter har dessutom forskare hittat en rad gener för proteiner som kan bryta ner cellulosa och limämnet lignin. Man undersöker nu om dessa gener kan användas för att effektivisera de mikroorganismer som bildar etanol från ved och annan biomassa.²⁷⁶

Med liknande undersökningar har forskare hittat en möjlig förklaring till den farsot ”Colony Collapse Disorder” (CCD), som under året drabbat ett stort antal bisamhällen. Storskaliga genundersökningar av mikroorganismer hos sjuka respektive friska bikolonier visade ett starkt samband mellan ett virus (kallat Israeli acute paralysis virus) och sjukdomen. Viruset hittades i 25 av 30 drabbade kolonier, men endast en av 21 friska.²⁷⁷

Studera arters släktskap

Gentekniken har också fortsatt att bidra till den forskning som reder ut hur olika arter är släkt med varandra och vilka vägar evolutionen tagit. En viktig insikt under året har varit att däggdjuren inte, som man tidigare trott, började utvecklas åt olika håll först efter det att dinosaurierna utrotats. Utan att en stor del av diversifieringen av däggdjur skedde långt före massutrotningen av dinosaurier.²⁷⁸ Genom att sekvensbestämma fem olika gener hos 107 olika arter av termiter, kackerlackor och syrsor har andra forskare visat att termiterna inte borde räknas som en egen grupp, utan som en undergrupp av kackerlackor.²⁷⁹ Vidare har DNA-analyser visat att den asiatiska elefanten är närmare släkt med mammut än med afrikansk elefant.²⁸⁰

Artbestämning med gentekniska barkod-läsare?

Under året har forskningen tagit flera steg framåt mot ett system som ska tillåta biologer i fält att artbestämma växter och djur på ett sätt som påminner om snabbköpens barkodsläsare: Forskare på många håll i världen samarbetar nu för att hitta och välja ut gener, som skiljer sig mellan olika arter, och som kan vara lätta att sekvensbestämma på ett snabbt och standardiserat sätt²⁸¹ (i framtiden kanske i en portabel liten apparat som inte tar mer plats i ryggsäcken än en flora eller svampbok). Genom att mata in en vinge, ett ben från en insekt eller en bladbit från en växt skulle man då kunna få en säker artbestämning.

I en pilotstudie har amerikanska forskare valt ut genen för ett protein som spelar en viktig roll i cellandningen (cytokrom C oxidas, vars gen ligger i mitokondrien, och därför förändras mycket snabbare än normala gener) och jämfört genen för detta protein hos huvuddelen av Nordamerikas fågelarter och hos 90 olika sydamerikanska fladdermusarter. Man upptäckte inte bara att sekvensen för denna gen skiljde sig åt mellan de olika arterna, utan dessutom att olika individer som förut räknats höra till samma art egentligen hörde till separata arter. Femton nya fågelarter och sex nya fladdermusarter upptäcktes genom undersökningen.²⁸²

Studier av domesticering

Genom att analysera DNA från olika domesticerade arter och deras vilda släktingar kan man ofta skaffa sig en bild av när och var arten domesticerades. Genanalyser av ett stort antal tama och vilda katter har exempelvis under året visat att katten domesticerades för ungefär tiotusen år sedan och att detta skedde i Mellanöstern. Det är tidigare än man förut trott, och avspeglar antagligen att de första spannmålsodlande bofasta bönderna vid denna tid hade fått problem med möss och/eller råttor.²⁸³ Liknande analyser av olika varianter av spannmål visar att både ris och korn tycks ha domesticerats två gånger oberoende av varandra. Riset dels i Kina och dels i Indien/ Indokina,²⁸⁴ och kornet i den gyllene halvmånen (som sträcker sig genom Libanon, Syrien, södra Turkiet och Irak) och i östra Iran.²⁸⁵

Förklaringen till att många hundraser kunnat bli betydligt mindre än de vargar, som de härstammar från, har visat sig vara en förändring i genen för signalämnet IGF-1, som säger till kroppens olika delar att växa. Alla småväxta hundraser, som forskarna undersökte, hade en variant av denna gen, som man aldrig hittar hos varg eller storväxta hundar.²⁸⁶

Andra upptäckter

Forskare har genom att tvinga fram en evolutionsliknande process i provrör lyckats få fram en RNA-molekyl, som kan kopiera andra RNA-molekyler. Eftersom forskarna idag tror att livet utvecklats från någon RNA-molekyl som råkat få förmågan att kopiera sig själv anses denna upptäckt mycket intressant.²⁸⁷

Det genbegrepp man hittills använt (en gen är en beskrivning av ett protein) har blivit allt mer problematiskt. Man har länge vetat att de flesta gener hos växter och djur är uppdelade i mindre avsnitt (kallade exoner), och sedan några år står det också klart att hos de flesta av våra gener kan en del av dessa avsnitt ignoreras vid olika tillfällen, så att en och samma gen kan ge upphov till många olika proteiner (eller varianter av ett protein). Nu står det dessutom klart att många gener har olika alternativa start- och stoppunkter på olika ställen bland sina exoner, och att många gener dessutom överlappar varandra.²⁸⁸ Det har emellertid ännu inte uppkommit någon enighet kring någon ny definition av ordet gen, eller någon annan uppsättning av begrepp som skulle kunna lösa problemet.

Den mest komplicerade ”gen” forskarna hittills stött på beskriver ett protein som kallas basonuklin-2. Hos människa kan avläsningen av genen starta på sex olika ställen, avslutas på fyra ställen, och olika bitar av genen kan klippas bort i ett stort antal olika kombinationer. Teoretiskt skulle genen kunna ge upphov till över 90 000 olika budbärar-RNA-molekyler (varav bortåt 100 olika redan påträffats), och över 2000 olika aminosyresekvenser, där den kortaste bara består av 43 aminosyror och den längsta av 1211.²⁸⁹

4. Den gentekniska redskapsbodens utveckling

Artificiella minikromosomer för genmodifiering av växter

Den tekniska utvecklingen av metoder för att genmodifiera växter har nu tagit ytterligare ett steg framåt. Man har nämligen lyckats överföra en artificiell minikromosom till majs. Minikromosomen kopierades och överfördes till nästkommande generation på samma sätt som de övriga majs-kromosomerna. Enligt forskarna är fördelarna med denna teknik bl.a. att man kan överföra många fler gener vid samma transformationstillfälle, och att man slipper det mödosamma arbetet med att identifiera var i växtens DNA genen hamnat och hur många kopior som integrerats.²⁹⁰

Sekvensering mm

De framsteg som beskrivits tidigare i denna rapport skulle inte ha varit möjliga utan en mycket snabb utveckling av metoder för att sekvensbestämna DNA, syntetisera nya DNA-molekyler och analysera de ställen där det finns kända skillnader i basparssekvenser. Denna utveckling, där metoderna blivit allt snabbare och kraftfullare, har pågått i många år och fortsatt under 2007. Till exempel lanserades med sekvensbestämningen av James Watsons DNA en ny generation sekvenseringsmaskiner av företaget 454 Life Sciences, som utnyttjar den svensktutvecklade pyrosekvenseringstekniken istället för den metod som utvecklades av Friedrich Sanger i slutet av 1970-talet och hittills dominerat i sekvenseringsarbetet.²⁹¹

Automatiserade DNA-analyser i mikroformat

Även teknikerna för att göra DNA-analyser utvecklas snabbt. Till exempel har en apparat utvecklats, som bara mäter 6x9 cm, och som från mikrolitermängder vätska på 30 minuter automatiskt kan detektera olika bakterier. Till exempel kunde den upptäcka kikhostebakterier i en mikroliter vätska från näsan av en patient, och antraxbakterier i en lika liten mängd blod från en mus.²⁹²

Mänskliga proteiner bildade i bakterier

Ett problem för dem som använder genteknik för att tillverka mänskliga proteiner är att proteinerna ofta modifieras i människocellerna innan de börjar fungera. Till exempel kan bitar av proteinet klippas bort eller sockermolekyler klistras på. Eftersom bakterier inte kan utföra dessa modifieringar har många mänskliga proteiner inte kunnat tillverkas i bakterier (som är billiga i drift). Istället har de tillverkats i däggdjursceller, vilka är mycket kostnadskrävande att odla. Under året har dock en metod, för att göra sådana modifieringar av proteiner i provrör, rapporterats. Detta skulle kanske i framtiden kunna göra det möjligt att bilda många rekombinanta mänskliga proteiner till betydligt lägre kostnad än idag.²⁹³

Byta ut stora delar av muskromosomer

En metod har rapporterats som gör det möjligt att inte bara föra in eller byta ut enstaka gener i genmodifierade möss, utan att byta ut stora delar av mössens kromosomer. Därigenom skulle det kunna bli möjligt för forskarna att partiellt ”humanisera” labbmöss. Det vill säga, ta en stor bit av en muskromosom och byta ut den mot motsvarande del av en mänsklig kromosom. Som en första demonstration av denna teknik bytte forskarna ut hela den region av musens arvs massa, som innehåller de olika generna för hemoglobin, mot människans motsvarande grupp av gener. Man tog dock inte dessa från en frisk människa, utan från en individ som led av den ärftliga blodbristsjukdomen alfa-thalassemi. Forskarna fick

då en stam av möss, som drabbades av denna blodbristsjukdom, och som därigenom kunde användas för forskning kring sjukdomen och tänkbara behandlingar.²⁹⁴

Snabbare kloningstekniker?

En rapport har publicerats där forskare hävdar att de utvecklat en tekniskt mycket enklare och effektivare metod än dagens för att överföra cellkärnor till ”urkärnade” ägg. Denna skulle, menar dessa forskare, göra det både enkelt och billigt att kлона kreatur och grisar direkt ute på gårdarna. Dessutom skulle metoden gå att automatisera.²⁹⁵ Det återstår att se ifall andra forskare övertygas om detta.

5. Referenser

- ¹ Följande tidskrifter har gått igenom: Nature, Science, Nature Biotechnology, Trends in biotechnology, Current Opinion in Biotechnology, Biotechnology Advances, Applied and Environmental Microbiology, Metabolic Engineering, Molecular Therapy, Gene Therapy, Trends in Molecular Medicine, Cloning and Stem Cells, Diagnostic Molecular Pathology, Nature Genetics, Nature Medicine, Nature Review Microbiology, Genome Research, Public Library of Science Biology (PloS Biology), Transgenic Research, Plant Biotechnology Journal, PLoS Genetics, Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), Molecular Breeding, Environmental Science and Technology samt Journal of Agricultural and Food chemistry.
- ² In Brief, Nature Biotechnology 25:1070 (2007)
- ³ Xu et al, Trends in Biotechnology 25:571 (2007)
- ⁴ Verwaal et al, Applied and Environmental Microbiology 73:4342 (2007)
- ⁵ Toivari et al, Applied and Environmental Microbiology 73:5471 (2007)
- ⁶ Ladero et al, Applied and Environmental Microbiology 73:1864 (2007)
- ⁷ Helanto et al, Applied and Environ Microbiology 73:7083 (2007)
- ⁸ Panadero et al, Applied and Environmental Microbiology 73:4824 (2007)
- ⁹ Sulian Lv et al, Molecular Breeding 20:233 (2007)
- ¹⁰ Li et al, Plant Biotechnology Journal 5:146 (2007)
- ¹¹ Pino et al Plant Biotechnology Journal 5:591 (2007)
- ¹² Lim et al, Molecular Breeding 19:227 (2007)
- ¹³ Chen et al, Transgenic Research 17:121 (2007)
- ¹⁴ Lal et al, Transgenic Research doi:10.1007/s11248-007-9145-4 (2007)
- ¹⁵ Oh, Plant Biotechnology Journal 5:646 (2007)
- ¹⁶ Miwa et al, Science 318:1417 (2007)
- ¹⁷ Magalhaes et al, Nature Genetics 39:1156 (2007)
- ¹⁸ Shepherd et al, Journal of General Virology 88:325 (2007); Shepherd et al, Plant Biotechnology Journal 5:759 (2007)
- ¹⁹ Avi Zrachya et al, Transgenic Research 16:385 (2007)
- ²⁰ Vanderschuren et al, Plant Molecular Biology 64:549 (2007)
- ²¹ Lennefors et al, Transgenic Research doi:10.1007/s11248-007-9092-0 (2007)
- ²² Ruanjan et al, Biologia Plantarum 51:333 (2007)
- ²³ Furutani et al, Breeding Science 57:123 (2007)
- ²⁴ Nature News 447:1042 (2007)
- ²⁵ Baum et al, Nature Biotechnology 25:1322 (2007); Gordon and Waterhouse, Nature Biotechnology 25:1231 (2007)
- ²⁶ Mao et al, Nature Biotechnology 25:1307 (2007)
- ²⁷ Soberon et al, Science 318:1640 (2007)
- ²⁸ Diaz de la Garza et al, Proceedings of the National Academy of Sciences 104:4218 (2007)
- ²⁹ Storozhenko et al, Nature Biotechnology 25:1277 (2007)
- ³⁰ BioCassava Plus (<http://biocassavaplus.org>)
- ³¹ The Africa Biofortified Sorghum Project (<http://supersorghum.org>)
- ³² Pidkowich et al, Proceedings of the National Academy of Sciences 104:4742 (2007)
- ³³ Damude and Kinney, Lipids 42:179 (2007)
- ³⁴ Wu & Birch, Plant Biotechnology Journal 5:109 (2007)
- ³⁵ Zhang et al, 234th National Meeting of the American Chemical Society. Aug. 19-23. Boston (2007)
- ³⁶ Chen et al, Transgenic Research doi:10.1007/s11248-007-9138-3 (2007)
- ³⁷ Zimmermann & Hurrell, The Lancet 370:511 (2007)
- ³⁸ Davidovich-Rikanati et al, Nature Biotechnology 25:899 (2007)
- ³⁹ Sundström et al, Proceedings of the National Academy of Sciences 104:3889 (2007)
- ⁴⁰ Richt et al, Nature Biotechnology 25:132 (2006)

-
- ⁴¹ Editorial, *Nature Biotechnology* 25:7 (2007); Feature, *Nature Biotechnology* 25:47 (2007); Yang et al, *Nature Biotechnology* 25:77 (2007)
- ⁴² News feature, *Nature* 449:274 (2007)
- ⁴³ Jakobovits et al, *Nature Biotechnology* 25:1134 (2007)
- ⁴⁴ News in brief, *Nature* 450:935 (2007)
- ⁴⁵ Qiu et al, *Nature Biotechnology* 25:921 (2007)
- ⁴⁶ News feature, *Nature Biotechnology* 25:617 (2007)
- ⁴⁷ Boehm, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1102:121 (2007)
- ⁴⁸ Nochi et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:10986 (2007)
- ⁴⁹ Murphy, *Plant Biotechnology Journal* 5:555 (2007)
- ⁵⁰ Spök, *Trends in Biotechnology* 25 (2007)
- ⁵¹ *New Scientist* 2594:6 (2007)
- ⁵² Blais and Altosaar, *Trends in Biotechnology* 25 (2007)
- ⁵³ Fox, *Nature Biotechnology* 24:1191 (2007)
- ⁵⁴ Chichester et al, *Vaccine* 25:3111 (2007)
- ⁵⁵ Saejung et al, *Vaccine* 25:6646 (2007)
- ⁵⁶ Chebolu & Daniell, *Plant Biotechnology Journal* 5:230 (2007)
- ⁵⁷ Sori-Guerra et al, *Plant Cell Reports* 26:961 (2007)
- ⁵⁸ Ramirez et al, *Clinical and Vaccine Immunology* 14:685 (2007)
- ⁵⁹ Golovkin et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:6864 (2007)
- ⁶⁰ Örebro universitet (www.oru.se)
- ⁶¹ Musiychuk et al, *Influenza* 1:19 (2007)
- ⁶² Tacket et al, *Journal of Infectious Diseases* 82:302 (2000); Yusibov et al, *Vaccine* 20:315 (2002); Reddy et al, *Proceedings of the 44th Annual Conference of the American Society of Hematology*, Philadelphia; Tacket et al, *Vaccine* 22:4385 (2002); Thanavala et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102:3378 (2005)
- ⁶³ Horn et al, *Plant Cell Reports* 22:711 (2004)
- ⁶⁴ Weise et al, *Plant Biotechnology Journal* 5:389 (2007)
- ⁶⁵ CheckBiotech, June 25 (2007)
- ⁶⁶ Mayfield et al, *Current Opinion in Biotechnology* 18:126 (2007)
- ⁶⁷ Rival et al, *Transgenic Research* doi:10.1007/s11248-007-9123-x (2007)
- ⁶⁸ Chowdhury & Bagasra, *Medical Hypotheses* 68:22 (2007)
- ⁶⁹ CheckBiotech, May 8 (2007)
- ⁷⁰ Hale et al, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 77:198 (2007)
- ⁷¹ Mercke et al, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 381:173 (2000)
- ⁷² Chen et al, *Science* 316:597 (2007).
- ⁷³ Huang et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:13603 (2007)
- ⁷⁴ Qi et al, *Metabolic Engineering* 9:268 (2007)
- ⁷⁵ Den Haan et al, *Metabolic Engineering* 9:87 (2007)
- ⁷⁶ Technological Review, Michigan State University, May 16 (2007)
- ⁷⁷ Yazawa et al; *Applied and Environmental Microbiology* 73: 6965 (2007)
- ⁷⁸ Xie et al, *Metabolic Engineering* 9:379 (2007)
- ⁷⁹ Martinez-Gomez et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:1525 (2007)
- ⁸⁰ Vanelli et al, *Metabolic Engineering* 9:142 (2007)
- ⁸¹ Katsuyama et al, *Journal of Applied Microbiology and Biotechnology* 73:2 (2007)
- ⁸² Liu et al, *Metabolic Engineering* 9:1 (2007)
- ⁸³ Frick et al, *Metabolic Engineering* 9:169 (2007)
- ⁸⁴ Chen & Dixo, *Nature Biotechnology* 25:759 (2007)
- ⁸⁵ Fox et al, *Nature Biotechnology* 25:338 (2007)
- ⁸⁶ Tang et al, *Metabolic Engineering* 9:348 (2007)
- ⁸⁷ Trefzer et al, *Applied Environmental Microbiology* 73: 4317 (2007)
- ⁸⁸ Se exempelvis webbsidan för det danska företaget Novozymes (www.novozymes.com/en)
- ⁸⁹ Doty et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:16816 (2007)
- ⁹⁰ Lyyra et al, *Plant Biotechnology Journal* 5:254 (2007)
-

-
- ⁹¹ Travis et al, *Environmental Science and Technology* 47:5854 (2007)
- ⁹² Ike et al, *Chemosphere* 66:1670 (2007)
- ⁹³ Banuelos et al, *Environmental Science and Technology* 41:599 (2007)
- ⁹⁴ Ron, *Current Opinion in Biotechnology* 18:252 (2007)
- ⁹⁵ Pflieger et al, *Metabolic Engineering* 9:30 (2007)
- ⁹⁶ CheckBiotech, August 29 (2007)
- ⁹⁷ Van den Heuvel & Dekker, *Science* 317:333 (2007)
- ⁹⁸ Matsunaga et al, *Trends in Biotechnology* 25:182 (2007)
- ⁹⁹ Sharma et al, *Metabolic Engineering* 9:133 (2007)
- ¹⁰⁰ Forster & Churk; *Genome Research* 17:1 (2007)
- ¹⁰¹ Lartigue et al; *Science* 317:632 (2007)
- ¹⁰² International Service for the Aquisition of Agri-biotech Applications (www.isaaa.org)
- ¹⁰³ United States Department of Agriculture (www.usda.gov)
- ¹⁰⁴ EuropaBio (www.europabio.org)
- ¹⁰⁵ Torres and Ruberson, *Transgenic Research* doi:10.1007/s11248-007-9109-8 (2007)
- ¹⁰⁶ Ferry et al, *Transgenic Research* 16:795 (2007)
- ¹⁰⁷ Marvier et.al, *Science* 316:1475 (2007)
- ¹⁰⁸ Rosi-Marshall et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:16204 (2007)
- ¹⁰⁹ Griffiths et al, *Plant Biotechnology Journal* 5:60 (2007)
- ¹¹⁰ Warwick et al, *Molecular Ecology* doi:10.1111/j.1365-294X.2007.03567.x (2007)
- ¹¹¹ Transcontainer (www.transcontainer.org/UK/)
- ¹¹² Luo et al, *Plant Biotechnology Journal* 5:263 (2007)
- ¹¹³ Séralini et al, *Archive of Environmental Contamination and Toxicology* 52:596 (2007)
- ¹¹⁴ EFSA: http://efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Document/sc_rep_efsa_stat_review.pdf
- ¹¹⁵ Feature, *Nature Biotechnology* 25:981 (2007); Correspondence, *Nature Biotechnology* 25: 1351 (2007)
- ¹¹⁶ Wiedemann et al, *Applied and Environmental Microbiology*, 73:8012 (2007)
- ¹¹⁷ Bugl et al, *Nature Biotechnology* 25:627 (2007)
- ¹¹⁸ News, *Nature* 449:646 (2007)
- ¹¹⁹ News, *Nature* 450:598 (2007); News, *Science* 318:1361 (2007)
- ¹²⁰ Laje et al, *American Journal of Psychiatry* 164:1530 (2007).
- ¹²¹ Tofteng et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 17:85 (2007)
- ¹²² O'Gara et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 17:61 (2007)
- ¹²³ Wilkie et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 17:207 (2007)
- ¹²⁴ News in brief, *Nature* 448:851 (2007)
- ¹²⁵ *New Scientist* 2587:34 (2007)
- ¹²⁶ News, *Nature* 450:9 (2007)
- ¹²⁷ Editorial, *Nature Genetics* 39:1415 (2007)
- ¹²⁸ McGuire et al, *Policy Forum, Science* 317:1687 (2007)
- ¹²⁹ Levy et al, *PLoS Biology* 5, e254 (2007)
- ¹³⁰ News, *Nature* 447:358 (2007)
- ¹³¹ Editorial, *Nature Genetics* 39:1415 (2007)
- ¹³² News, *Science* 318: 1843 (2007)
- ¹³³ McGuire et al, *Policy Forum; Science* 317:1687 (2007)
- ¹³⁴ Torres-Padilla et al, *Nature* 445:214 (2007)
- ¹³⁵ News Feature, *Nature* 445: 479 (2007)
- ¹³⁶ Yan et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:890 (2007)
- ¹³⁷ Farba et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:1452 (2007)
- ¹³⁸ Shanks et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:2416 (2007)
- ¹³⁹ Lopez-Enriquez et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:3747 (2007)
- ¹⁴⁰ Nordstrom et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:5840 (2007)
- ¹⁴¹ Tembe et al, *Bioinformatics* 23:5 (2007)
- ¹⁴² News of the week, *Science* 315:924 (2007)
- ¹⁴³ Wasser et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:4228 (2007)

-
- ¹⁴⁴ Siddall et al, Proceedings of the Royal Society, Biological Sciences 274:1481 (2007)
- ¹⁴⁵ News, Nature 446:119 (2007)
- ¹⁴⁶ Robbens et al, Trends in Biotechnology 25:460 (2007)
- ¹⁴⁷ In Brief, Nature Biotechnology 25:959 (2007)
- ¹⁴⁸ News, Nature Biotechnology 25:823 (2007)
- ¹⁴⁹ News of the week, Science 318:1048 (2007)
- ¹⁵⁰ Kaplitt et al, Lancet 369:2097 (2007).
- ¹⁵¹ Featherstone & Uitto, Trends in Molecular Medicine 13:219 (2007)
- ¹⁵² Översikt om generapeutiska kliniska prövningar i två delar, Gene Therapy 14:1439 och 14: 1555 (2007).
- ¹⁵³ News, Nature 449:270 (2007)
- ¹⁵⁴ Baoutina et al, Molecular Therapy 15:1751 (2007)
- ¹⁵⁵ Andersson and Akkina, Gene Therapy 14:1287 (2007)
- ¹⁵⁶ Nakai et al, Gene Therapy 14:357 (2007)
- ¹⁵⁷ Herenu et al, Gene Therapy 14:211 (2007)
- ¹⁵⁸ Liu et al, Molecular Therapy 15:86 (2007)
- ¹⁵⁹ Zachos et al; Molecular Therapy 15:1543 (2007)
- ¹⁶⁰ Okita et al, Nature 448:313 (2007); Wernig et al, Nature 448:318 (2007); Maherali et al, Cell Stem Cell 1:55 (2007).
- ¹⁶¹ Takahashi et al, Cell 131:861 (2007); Yu et al, Science 318:1917 (2007)
- ¹⁶² Nakagawa et al, Nature Biotechnology doi:10.1038/nbt1374
- ¹⁶³ Hanna et al, Science 318:1920 (2007)
- ¹⁶⁴ Meissner et al, Nature Biotechnology 25:1177 (2007)
- ¹⁶⁵ Byrne et al, Nature 450:497 (2007)
- ¹⁶⁶ Baker et al, Nature Biotechnology 25:207 (2007)
- ¹⁶⁷ Wang et al, Nature Biotechnology 25:317 (2007)
- ¹⁶⁸ Lu et al, Nature Methods 4:501 (2007)
- ¹⁶⁹ Laflamme et al, Nature Biotechnology 25:1015 (2007)
- ¹⁷⁰ Hay et al, Cloning and Stem Cells 9:51 (2007)
- ¹⁷¹ Lian et al, Stem Cells 25:425 (2007)
- ¹⁷² Kang et al, Stem Cells 25:419 (2007)
- ¹⁷³ Tuyn et al, Stem Cells 25:271 (2007)
- ¹⁷⁴ New Scientist 2596:12 (2007)
- ¹⁷⁵ Karahuseyinoglu et al, Stem Cells 25:319 (2007)
- ¹⁷⁶ Daley et al, Science 315:603 (2007)
- ¹⁷⁷ News, Nature 445:697 (2007)
- ¹⁷⁸ Pontius et al, Genome Research 17:1675 (2007)
- ¹⁷⁹ Rhesus Macaque Genome Sequencing and Analysis Consortium, Science 316:222 (2007)
- ¹⁸⁰ Mikkelsen et al, Nature 447:167 (2007)
- ¹⁸¹ Kasahara et al, Nature 447:714 (2007)
- ¹⁸² Nene et al, Science 316:1718 (2007)
- ¹⁸³ Ghedin et al, Science 317:1756 (2007)
- ¹⁸⁴ Drosophila 12 genomes consortium, Nature 450:203 (2007)
- ¹⁸⁵ Putnam et al, Science 317:86 (2007)
- ¹⁸⁶ Jaillon et al, Nature 449:463 (2007)
- ¹⁸⁷ Merchant et al, Science 318:245 (2007)
- ¹⁸⁸ Caerton et al; Science 315:207 (2007)
- ¹⁸⁹ Morrison et al; Science 317:1921 (2007)
- ¹⁹⁰ Cuomo et al, Science 317:1400 (2007)
- ¹⁹¹ Jeffries et al; Nature Biotechnology 25:319 (2007)
- ¹⁹² Pel et al, Nature Biotechnology 25:221 (2007)
- ¹⁹³ Feng et al, Proceedings of the National Academy of Sciences 104:5602 (2007)
- ¹⁹⁴ Kane et al, Journal of Bacteriology 189:1931 (2007)
- ¹⁹⁵ Chen et al, Nature Biotechnology 25:1007 (2007)

-
- ¹⁹⁶ Newton et al, *Science* 315:998 (2007)
- ¹⁹⁷ Rapport från ENCODE-projektet, *Nature* 447:799 (2007)
- ¹⁹⁸ Ponjavic, *Genome Research* 17:556 (2007)
- ¹⁹⁹ Kapranov et al, *Science* 316:1484 (2007)
- ²⁰⁰ Peters et al, *Genome Research* 17:287 (2007)
- ²⁰¹ Nobuta et al, *Nature Biotechnology* 25:473 (2007)
- ²⁰² Terol et al, *BMC Genomics* 8:31 (2007)
- ²⁰³ <http://cgap.nci.nih.gov/Genes/GOBrowser>
- ²⁰⁴ <http://www.proteinatlas.org/>
- ²⁰⁵ *Nature* 445, 160-161; www.brain-map.org
- ²⁰⁶ The International Mouse Knockout Consortium, *Cell* 128:9 (2007)
- ²⁰⁷ Stuart et al, *Nature* 445:95 (2007)
- ²⁰⁸ Pujana et al, *Nature Genetics* 39:338 (2007)
- ²⁰⁹ The international HapMap consortium, *Nature* 449:851 (2007)
- ²¹⁰ Guthery et al, *American Journal of Human Genetics* 81:1221 (2007)
- ²¹¹ Korbelt et al, *Science* 318:420 (2007)
- ²¹² The Human Genome Structural Variation Group, *Nature* 447:161 (2007)
- ²¹³ Stranger et al, *Science* 315:848 (2007)
- ²¹⁴ Fraser et al, *Nature* 448:1050 (2007)
- ²¹⁵ Wondji et al, *BMC Genomics* 8:5 (2007)
- ²¹⁶ Volkman et al, *Nature Genetics* 39:113(2007); Jeffares et al, *Nature Genetics* 39:120 (2007); Mu et al, *Nature Genetics* 39:126 (2007)
- ²¹⁷ Sabeti et al, *Nature* 449:918 (2007)
- ²¹⁸ News, *Nature* 449:762 (2007)
- ²¹⁹ Sabeti et al, *Nature* 449:918 (2007)
- ²²⁰ Perry et al, *Nature Genetics* 39:1256 (2007)
- ²²¹ Tishkoff, *Nature Genetics* 39:31 (2007)
- ²²² Burger et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:3736 (2007)
- ²²³ Norton et al, *Molecular Biology and Evolution* 24:710 (2007)
- ²²⁴ The Wellcome Trust Case Control Consortium, *Nature* 447:661 (2007)
- ²²⁵ Gudmundsson et al, *Nature Genetics* 39:977 (2007); Haiman et al, *Nature Genetics* 39:954 (2007); Gudmundsson et al, *Nature Genetics* 39:631 (2007); Haiman et al, *Nature Genetics* 39:638 (2007); Yeager et al, *Nature Genetics* 39:645 (2007)
- ²²⁶ Hunter et al, *Nature Genetics* 39:870 (2007); Stacey et al, *Nature Genetics* 39:865 (2007); Holst et al, *Nature Genetics* 39:655 (2007); Cox et al, *Nature Genetics* 39:52 (2007); Easton et al, *Nature* 447:1087 (2007)
- ²²⁷ Tomlinson et al, *Nature Genetics* 39:984 (2007); Zanke et al; *Nature Genetics* 39:989 (2007); Broderick et al; *Nature Genetics* 39:1315 (2007)
- ²²⁸ Todd et al, *Nature Genetics* 39:827 (2007); Lowe et al, *Nature Genetics* 39:1074 (2007); Hakonarson et al, *Nature* 448:591 (2007); The Wellcome Trust Case Control Consortium, *Nature* 447:661 (2007).
- ²²⁹ Rioux et al, *Nature Genetics* 39:596 (2007); The Wellcome Trust Case Control Consortium, *Nature* 447:661 (2007); Duerr et al, *Science* 314:1461 (2007); Hampe et al, *Nature Genetics* 39:207 (2007).
- ²³⁰ Miyamoto et al, *Nature Genetics* 39:529 (2007); The Wellcome Trust Case Control Consortium, *Nature* 447:661 (2007)
- ²³¹ Gregory et al, *Nature Genetics* 39:1083 (2007); Lundmark et al, *Nature Genetics* 39:1108 (2007); The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, *New England Journal of Medicine* 357:851 (2007)
- ²³² Fanciulli et al, *Nature Genetics* 39:721 (2007); Lee-Kirsch et al, *Nature Genetics* 39:1065 (2007)
- ²³³ Cargill et al, *American Journal of Human Genetics* 80:273 (2007)
- ²³⁴ Steinthorsdottir et al, *Nature Genetics* 39:770 (2007); Sandhu et al, *Nature Genetics* 39:951 (2007); Diabetes Genetics Initiative, *Science* 316:1331 (2007); Zeggini et al, *Science* 316:1336 (2007); Scott et al, *Science* 316:1341 (2007); The Wellcome Trust Case Control Consortium; *Nature* 447:661 (2007); Sladek et al, *Nature* 445:881 (2007)
-

-
- ²³⁵ Frayling et al, *Science* 316:889 (2007); Dina et al, *Nature Genetics* 39:724 (2007)
- ²³⁶ The Wellcome Trust Case Control Consortium; *Nature* 447:661 (2007)
- ²³⁷ Gudbjartson et al; *Nature* 448:353 (2007)
- ²³⁸ Mani et al, *Science* 315:1278 (2007); McPherson et al, *Science* 316:1488 (2007); Helgadóttir et al, *Science* 316:1491 (2007)
- ²³⁹ Hampe et al, *Nature Genetics* 39:212 (2007)
- ²⁴⁰ Buch et al, *Nature Genetics* 39:995 (2007)
- ²⁴¹ Thorleifsson et al, *Science* 317:1397 (2007)
- ²⁴² Maller et al, *Nature Genetics* 39:1200 (2007)
- ²⁴³ Reiman et al, *Neuron* 54:713 (2007); Rogaeva, *Nature Genetics* 39:168 (2007)
- ²⁴⁴ Tan et al, *American Journal of Human Genetics* 81:829 (2007); Mofatt et al, *Nature* 448:470 (2007)
- ²⁴⁵ Tabuchi et al, *Science*. 318:71 (2007); Sebat et al, *Science* 316:445 (2007); Durand et al; *Nature Genetics* 39:25 (2007); Campbell et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:16834 (2006)
- ²⁴⁶ Meyer-Lindenberg, *Journal of Clinical Investigation* 117:672 (2007)
- ²⁴⁷ Baum et al, *Molecular Psychiatry* (2007) doi: 10.1038/sj.mp.4002012; The Wellcome Trust Case Control Consortium, *Nature* 447:661 (2007)
- ²⁴⁸ Luo et al, *Human Molecular Genetics* 16:380 (2007)
- ²⁴⁹ Saccone et al, *Human Molecular Genetics* 16:36 (2007); Lou et al, *Human Molecular Genetics* 16:142 (2007)
- ²⁵⁰ Bochud et al, *Journal of Infectious Diseases* 196:505 (2007)
- ²⁵¹ Klein et al, *Science* 318:1642 (2007)
- ²⁵² Mwangi et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:9451 (2007)
- ²⁵³ Auewarakul et al, *Journal of Virology* 81:9950 (2007)
- ²⁵⁴ Tumpey et al, *Science* 315: 655 (2007)
- ²⁵⁵ Coyne et al, *EMBO Journal* 26:4016–4028 (2007)
- ²⁵⁶ Hybiske & Stephens, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:11430 (2007)
- ²⁵⁷ Arbibe et al, *Nature Immunology* 8:47 (2007)
- ²⁵⁸ Wood et al, *Science* 318:1108 (2007)
- ²⁵⁹ Thomas et al, *Nature Genetics* 39:347 (2007)
- ²⁶⁰ Tabuchi et al, *Science* 318:71 (2007)
- ²⁶¹ Welch et al, *Nature* 448:894 (2007)
- ²⁶² Hikida et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:14501 (2007)
- ²⁶³ Kimchi et al, *Nature* 448:1009 (2007)
- ²⁶⁴ Jin et al, *Nature* 446:41 (2007)
- ²⁶⁵ Arany et al, *Cell Metabolism* 5:35 (2007)
- ²⁶⁶ Thai et al, *Science* 316:604 (2007); Rodriguez et al, *Science* 316:608 (2007); VanRooij et al, *Science* 316:575 (2007); Mishima et al; *Cell* 129:247 (2007).
- ²⁶⁷ Den första stora rapporten från Craig Venters genfiske i haven publicerades i tre artiklar i *PLoS Biology*: Rusch et al; *PLoS Biology* 5:e77 (2007), Yooseph et al; *PLoS Biology* 5: e16 (2007) och Kannan et al;. *PLoS Biology* 5:e17 (2007).
- ²⁶⁸ Willerslev et al, *Science* 317:111 (2007)
- ²⁶⁹ Bryant et al, *Science* 317:523 (2007)
- ²⁷⁰ Bordenave et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:6089 (2007)
- ²⁷¹ Dicksved et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:2369 (2007)
- ²⁷² Okabe et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:971 (2007)
- ²⁷³ Perreault et al, *Applied Environmental Microbiology* 73:1532 (2007)
- ²⁷⁴ Delbes et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73:1882 (2007)
- ²⁷⁵ Villani et al, *Applied and Environmental Microbiology* 73: 5453 (2007)
- ²⁷⁶ Warnecke et al, *Nature* 450:560 (2007)
- ²⁷⁷ Cox-Foster et al, *Science* 318:283 (2007)
- ²⁷⁸ Bininda-Emonds et al, *Nature* 446:507 (2007)
- ²⁷⁹ Inward et al, *Biology Letters* 3:331 (2007)
- ²⁸⁰ Rohland et al, *PLoS Biology* 5(8):e207
-

-
- ²⁸¹ Editorial, *Science* 318:190 (2007); *Nature* 446:960 (2007)
- ²⁸² Kerr et al, *Molecular Ecology Notes* 7:535 (2007); Clare et al, *Molecular Ecology Notes* 7:184 (2007)
- ²⁸³ Driscoll et al, *Science* 317:519 (2007)
- ²⁸⁴ Londo et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:9578 (2006)
- ²⁸⁵ Morrell & Clegg, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104:3289 (2007)
- ²⁸⁶ Sutter et al, *Science* 316:112 (2007)
- ²⁸⁷ Robertson & Scott, *Science* 315:1549 (2007)
- ²⁸⁸ Rapport från ENCODE-projektet, *Nature* 447:799 (2007)
- ²⁸⁹ Vanhoutteghem et al, *Genomics* 89:44 (2007)
- ²⁹⁰ Carlson et al, *PLoS Genetics* 3:1965 (2007)
- ²⁹¹ Technology features, *Nature* 449:627 (2007)
- ²⁹² Easley et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:19272 (2006)
- ²⁹³ van Kasteren et al, *Nature* 446:1105 (2007)
- ²⁹⁴ Wallace et al, *Cell* 128:197 (2007)
- ²⁹⁵ Vajta, *Trends in Biotechnology* 25:250 (2007)