

Genteknikens utveckling 2008

Sammanställd av kanslichefen Marie Nyman och konsulten Henrik Brändén

Denna rapport baserar sig på en genomgång av vad trettiofem olika vetenskapliga tidskrifter publicerat under år 2008.¹ 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. Rapportens huvudsyfte är att beskriva den vetenskapliga utvecklingen inom området. Noteringar om förändringar av sådant som regelverk och etiska diskussioner har ingen ambition att vara uttömmande. Inte heller återges den kritiska diskussion som förekommit om genteknikens övergripande effekter, bl.a. i fråga om monokulturers ekologiska påverkan.

Innehåll

Highlights:

Några viktiga trender och upptäckter under 2008..... 3

1. GMO och kloning – tillämpningar

1.1 Livsmedel och foder.....	7
1.2 Läkemedel och hälsa.....	15
1.3 GMO för industri och miljö	17
1.4 Odlade arealer med genmodifierade grödor	20
1.5 Potentiella risker vid odling av genmodifierade grödor	22

2. Gentester, genterapi och stamceller

2.1 Gentester	27
2.2 Genterapi.....	31
2.3 Stamceller.....	33

3. Genteknik i forskningen

3.1 Genomik och systembiologi.....	36
3.2 Studera sjukdomar.....	40
3.3 Genteknik i annan forskning	44

4. Referenser 48

Highlights: Några viktiga upptäckter och trender under 2008

Här följer översiktliga presentationer av viktiga eller intressanta upptäckter och tendenser, som beskrivs närmare längre fram i rapporten.

Global odling av genmodifierade grödor

Under 2008 odlades genmodifierade grödor på 125 miljoner hektar världen över, en ökning med 10.7 miljoner hektar från föregående år. Totalt odlades genmodifierade grödor i 25 länder. De länder som tillkommit sedan 2007 är Burkina Faso, Egypten och Bolivia.

Kina satsar på genteknik

Kinas population förväntas ha ökat från dagens 1.3 miljarder innevånare till 1.45 miljarder år 2020 och landet beräknas behöva öka sin spannmålsproduktion med cirka 25 %. Den kinesiska regeringen ser bioteknik som en del av lösningen på problemet och satsar stort på forskning och utveckling av genmodifierade grödor de närmaste 12 åren. Denna satsning inkluderar en ansevärd summa på 3.7 miljarder amerikanska dollar från bl.a. regeringen.

Filippinskt 3-in-1 ris

Ett av de områden som expanderat de senaste åren är forskning kring genetiskt modifierade grödor med förbättrat näringsinnehåll. Under året har bl.a. filippinska forskare med hjälp av genteknik utvecklat ett ris med tre nya egenskaper, därav namnet 3-in-1 riset. Riset innehåller höga halter av karoten (som erhållits genom inkorsning av det gyllene riset) och är resistent mot ett virus och en bakterie, som båda orsakar skördeförluster när de angriper ris.

Genmodifierade bakterier och insekter för bruk utanför laboratorier och fabriker

Rapporter har kommit om en rad genmodifierade mikroorganismer och en insekt, som är tänkta att arbeta utanför slutna laboratorier och fabriker. Det gäller genmodifierade bakterier, som kan detektera och mäta föroreningar i vatten, jästsvampar som kan höja kvaliteten på det vin de jäser, laktobakterier som bildar extra vitaminer i jästa fruktröror och bakterier som bosätter sig i termiters magar och dödar dem. Dessutom rapporteras om myggor med en extragen, som får larver att begå självmord, och som forskare i Malaysia hoppas ska kunna användas för att få de myggpopulationer som sprider denguefeber att kollapsa. Denna utveckling aktualiserar frågan om hur man nationellt och internationellt ska hantera frågor om frisläppande av andra organismer än jordbruksgrödor.

Explosion av gentester

2008 har sett en explosion av kommersiellt tillgängliga gentester, från tester som kan vara till hjälp vid val och dosering av läkemedel, över tester av gener som påverkar risken för olika sjukdomar, till ett test av en gen som hos män har ett samband med risken för kriser i äktenskapet. Många av dessa tester har kritiserats: (a) För att de ger ofullständig information eftersom vi idag bara känner till en liten del av arvets bidrag till de egenskaper eller sjukdomsrisker som avses. (b) För att det kanske inte är meningsfullt utan möjligen tvärtom skadligt att få veta att man har en förhöjd risk för olika sjukdomar utan att samtidigt få veta vad man kan göra åt saken. (c) För att det kan vara svårt för många att inse den verkliga innebörden i ett svar, t.ex. att 20 % ökad risk för en sjukdom kan betyda att risken att drabbas är en på sjutton i stället för en på tjugo. Mot detta ställs människors rätt till information om sin egen kropp. Det faktum att människor nu fritt kan utföra gentester utan att behöva visa resultaten för någon annan ställer frågorna om genetisk diskriminering och genetisk integritet i ett helt nytt ljus.

Lovande resultat från tester av malariavacciner

Tester av två nya gentekniskt framställda malariavacciner har under året gett uppmuntrande resultat: ett vaccin med malariaproteiner tillverkade av genmodifierade mikroorganismer har i tester på hundratals barn gett 50 % skydd mot sjukdomen (vilket är mycket för ett vaccin mot malaria).

På möss har man testat ett s.k. DNA-vaccin, där man för in gener för ett malariaprotein i några av djurets egna celler. Detta gav fullständigt skydd mot den variant av parasiten som kan infektera möss.

GMO och biobränslen

Biobränslen tävlar idag med matproduktion om världens begränsade åkermark. Genom att använda hela växten (inte bara kornen) och genom att använda organismer som inte behöver växa på åkrar kan trycket lätta något. Detta kräver dock effektiva system för att bryta ner cellulosa i strå och trä till sockerarter, som lätt kan fermenteras vidare. USA: s energidepartement har därför gett ett stort anslag till ett danskt företag för att förbättra och utveckla nya gentekniskt tillverkade enzymer, som kan omvandla cellulosa till alkohol. En rad projekt pågår också för att utveckla mikroorganismer som kan bilda andra alkoholer (exempelvis butanol) och som på sin utsida har enzymer, som kan omvandla fetter från oljeväxter till biodiesel. Med genteknik studeras och utvecklas även en rad encelliga alger, med förhoppningen att odlingar av sådana i bassånger skulle kunna ge hundratals gånger mer energi än dagens biobränsleodling och därmed göra det möjligt för biobränslen att ge ett väsentligt bidrag till jordens energiförbrukning utan att äventyra dess livsmedelsförsörjning.

Sekvensbestämning patienters hela genom

På ett år har kostnaden för att sekvensbestämning ett helt mänskligt genom sjunkit från tiotals miljoner amerikanska dollar till runt 100 000 dollar. Fortsätter utvecklingen i samma takt, är det bara en fråga om något eller några år innan det skulle vara möjligt att sekvensbestämning hela genom hos patienter för kostnader som är värdeekonomiskt rimliga. Denna tekniska utveckling reser inte bara frågor om eventuella medicinska behov av sådana undersökningar, utan också om prioriteringar (Vilka patienter ska sekvensbestämmas?) och genetisk integritet (Var ska sekvenserna förvaras? Vilka frågor ska vem få ställa?)

Teknik för att testa massor av gener innan ett embryo planteras in

Tekniskt kommer möjligheten allt närmare att vid provrörsbefruktningar analysera hundratals eller tusentals genvarianter innan man bestämmer sig för vilket embryo som ska planteras in. Redan idag tillverkas s.k. DNA-chips som inte bara analyserar embryon för kromosomfel (exempelvis Downs syndrom) utan också för ett antal gener som orsakar svåra ärftliga sjukdomar. Det skulle för en del chips bara krävas att man analyserar avläsningen på ett annat sätt för att dessutom få information om hundratals olika gener som påverkar risken för en rad vanliga sjukdomar.

Nya super DNA-tester av giftsvampar och patogena mikroorganismer

Även andra typer av DNA-tester förbättras i snabb takt. Under 2008 har ett DNA-test rapporterats, som på en dryg timme kan tala om vilken giftig svamp som funnits i en stuvning eller sås. Ett annat test har utvecklats, som i ett enda svep undersöker ett prov för alla kända sjukdomsalstrande bakterier och en stor andel av alla kända sjukdomsframkallande virus och parasiter och som dessutom talar om ifall där finns några kända antibiotikaresistensgener.

Genterapi räddade ben och gav synen åter

En handfull patienter som deltog i ett tidigt försök med genterapi mot en form av ärftlig blindhet har till försöksledarnas förvåning och förtjusning fått synen åter. En större studie har visat att man halverat andelen patienter med så allvarliga cirkulationsrubbnings i benet att detta måste amputeras, genom att i benmusklerna spruta in nakna DNA-molekyler med genen för ett protein, som stimulerar nybildning av blodådror. Generellt ser man under året en tydlig tendens att forskning om genterapi och forskning om stamceller konvergerar: i allt fler genterapiförsök används stamceller för att bära in de nya generna i försöksdjuret, och i allt fler försök med stamcellsterapier har cellerna fått en extra gen, som förbättrar deras funktion.

Fortsatta framsteg med inducerade pluripotenta stamceller (IPS)

Framstegen fortsätter för de forskare som utvecklar metoder för att få vanliga kroppsceller att utvecklas till stamceller med de embryonala stamcellernas alla kännetecken: att

kunna dela sig oupphörligt och därmed ge upphov till ett obegränsat antal dotterceller och att samtidigt kunna utvecklas till varje celltyp i kroppen. I de ursprungliga rapporterna från 2007 skapades dessa s.k. inducerade pluripotenta stamceller med en teknik där extra kopior av olika människogener fördes in i cellerna och blev kvar i de färdiga stamcellerna. Nu arbetar forskare längs flera vägar för att undvika dessa extragener, och en av metoderna har under 2008 rapporterats ha lyckats helt. Dessutom har det visat sig vara möjligt att få lika kompetenta stamceller att växa fram direkt från biopsier från en prostata. En rad olika kroppsceller har under året visats kunna användas för att få fram inducerade pluripotenta stamceller. Till exempel har man lyckats etablera en odling från hårfollikelceller som suttit kvar på ett enda avryckt hårstrå. Man har etablerat odlingar från äldre personer och från människor som lider av en rad sjukdomar som skulle kunna behandlas med stamcellsterapier. I ett av fallen har man fått stamcellerna att utvecklas till just den celltyp patienten skulle behöva. Genom att skapa sådana stamceller från just den patient som behöver dem kan man helt undvika den risk för avstötning, som är överhängande vid terapier med embryonala stamceller.

Första klonade mänskliga embryot

Uppmärksamheten kring de inducerade pluripotenta stamcellerna har gjort att rapporten om det första klonade mänskliga embryot hamnat i skymundan. Motivet för denna forskning har varit att få fram embryonala stamceller som är genetiskt identiska med den patient som är i behov av transplantation genom att skapa ett klonat embryo från patienten i fråga och därefter utvinna stamceller ur embryot. Att man nu har ett fungerande recept för kлона ett mänskligt embryo för dock den dag närmare när någon klonar en hel människa.

Fler antibiotikaresistenta bakterier i obrukad jord än i odlad mark

Forskare har undersökt förekomsten av en gen, som ger resistens mot antibiotikan ampicillin, i jordbakterier. Analyserna utfördes på jordprover från fält där den genmodifierade majsen Bt176 (som innehåller en gen som ger resistens mot ampicillin) odlats 10 år i rad, och ett intilliggande fält där konventionell majs odlats under lika lång tid. Dessutom togs jordprover från en obrukad grässtopp i samma område. Resultaten visade att det fanns tio gånger fler ampicillin-resistenta bakterier i den jord som samlats in från grässtopp jämfört med jord från de odlade ytorna.

Stora mängder HIV-antigen i transgen tomat

På senare år har intresset för att använda växter som proteinfabriker för läkemedels- och vaccinproduktion stadigt ökat. Genom att förändra en HIV-antigen-gen och integrera den i kloroplast-DNA har forskare lyckats producera stora mängder av proteinet i tobak och tomat. Mängden HIV-antigen (som är tänkt att användas vid produktion av AIDS-vaccin) uppgick till hela 40 % av den totala mängden lösligt protein i de transgena plantorna.

Kraftfulla antioxidanter i genmodifierad morot

Genom att föra över en gen från en encellig mikroalg till morot har forskare lyckats få moroten att omvandla upp till 70 % av betakarotenet till en grupp antioxidanter som kallas ketokarotenoider. Till denna grupp hör bl.a. astaxantin som anses vara den kraftfullaste antioxidanten bland samtliga karotenoider.

Världens första transgena vete på marknaden inom 10 år?

Torka påverkar grödors tillväxt, utveckling och produktivitet, och torktolerans är en egenskap det satsas stort på. Efter lyckade fältförsök hoppas australiensiska forskare att de inom 5-10 år ska kunna lansera världens första genetiskt modifierade vete för kommersiell odling. Det aktuella vetet är modifierat för att klara perioder av torka.

Nematodgen i sojaböna gör bönan resistent mot nematoden

När det gäller resistensegenskaper och transgena grödor är det nästan uteslutande insektsresistenta grödor som odlas kommersiellt. Vid universitet och företag runt om i världen pågår dock forskning med syftet att få fram grödor med inbyggd resistens mot andra typer av skadegörare. Sojaböncystnematoden (en rundmask) angriper sojabönans rötter, vilket leder till att flödet av vatten och näringsämnen till resten av plantan försvåras och

att plantan försvagas. Genom att föra in en av sojaböncystnematodens egna gener i sojabönan har forskare utvecklat plantor som motstår angrepp från nematoden.

Syntetisk skorpionen i bomull

Ett möjligt alternativ till de insektresistenta grödor som idag odlas kommersiellt har tagits fram av en grupp kinesiska forskare. Genom att använda sig av en skorpionen har man lyckats öka bomullens tålighet mot skadeinsekten brunaktigt knöfly.

Moss-gener gör att sojabönan producerar hälsosamma omega-fettsyror

Vattenlungmossan producerar, liksom många andra mossor, fettsyror med mycket långa kolkedjor. Genom att överföra moss-gener till bl.a. sojaböna har japanska forskare lyckats öka halterna av viktiga omega-fettsyror i böns frön.

1. GMO och kloning – tillämpningar

Genmodifierade bakterier, växter och djur fortsätter att ha stor betydelse för livsmedel- och läkemedelsproduktion och för andra tillämpningar inom sjukvården och industrin. Dessutom pekar alltmer forskning mot en framtida roll för genmodifierade organismer för att detektera och sanera gifter.

1.1 Livsmedel och foder

Flera genmodifierade mikroorganismer har under året rapporterats, som antyder att den dag kan vara nära då förslag kan komma att använda genmodifierade mikroorganismer, inte bara för att tillverka olika tillsatser till maten, utan för att processa själva livsmedlen: för att syra fruktjuicer, jäsa bröd eller brygga vin. En intressant utveckling är att genmodifierade grödor tas fram som svarar på utvecklingsländernas behov: med ökade halter av viktiga näringsämnen i olika stapelgrödor och resistens mot de virus, svampar och parasiter, som i dessa länder orsakar stora skördeförluster. Utvecklingen av genmodifierade djur för livsmedelsproduktion går däremot betydligt långsammare.

Livsmedelstillsatser från genmodifierade mikroorganismer

En rad genmodifierade bakterier och andra mikroorganismer används idag för att tillverka olika livsmedelstillsatser. Man har då förändrat gener för proteiner inblandade i ämnesomsättningen för att få organismer som effektivare tillverkar dessa ämnen eller satt in rader av helt nya gener, som tillsammans ger mikroorganismen möjlighet att bilda ämnet. Under 2008 har man bl.a. satt in en gen (mannitol-1-dehydrogenas) från selleri i en tarmbakterie (*Escherichia coli*, förkortat *E. coli*), med resultatet att den kan tillverka sockret L-ribos så effektivt att metoden skulle kunna användas industriellt.² Genom att föra in en rad olika gener från jäst och andra svampar i mögelsvampen *Aspergillus niger* har man väsentligt förbättrat dess förmåga att tillverka citronsyra.³

Genmodifierad jäsning av vin och fruktröror?

Forskare har även designat genmodifierade mikroorganismer med förbättrad förmåga att jäsa och på andra sätt bearbeta råvaror. Flera rapporter har publicerats om jästsvampar som åstadkommer attraktivare eller godare viner: En slags jäst tillverkar under jäsningen smakämnen (monoterpen) som finns i de finare druvorna men inte i de som används till billigare bulkviner. Vin som i laboratorieskala jästs med den modifierade jästsvampen rapporteras innehålla märkbara mängder av ämnet utan att smaken på annat sätt påverkats.⁴ En annan genmodifierad jäst ger inte upphov till lika mycket proteinfällning i vita viner som lagras länge.⁵ Vidare har en genmodifierad laktobakterie med kraftigt förbättrad förmåga att bilda B-vitaminer rapporterats. Dess skapare tänker sig att den kan användas för att producera vitaminberikade fermenterade fruktjuicer eller -röror med lång hållbarhet.⁶

Dessa rapporter, liksom tidigare rapporter om genmodifierad bagerijäst med förändrade bakegenskaper,⁷ antyder att det bara är en tidsfråga innan önskemål kan komma från industrin att använda sådana genmodifierade mikroorganismer vid livsmedelsberedning. För att motverka risken för att organismerna sprider sig i naturen har forskare utvecklat ett sätt att genmodifiera jästsvampar så att de blir sterila (oförmögna att sporulera), vilket gör att de inte kan korsa sig och försvinner ur vingårdar och vinfabriker på mindre än ett år.⁸

Grödor med inbyggd resistens mot olika skadegörare

När det gäller resistensegenskaper och transgena grödor är det nästan uteslutande insektsresistenta grödor som odlas kommersiellt. På laboratorier runt om i världen pågår dock forskning med syftet att göra odlade grödor resistenta mot andra typer av skadegörare (t.ex. virus, svampar och nematoder) som kan påverka grödans produktivitet.⁹ Efter som man kan förutspå att insektspopulationer (liksom vid alla typer av resistens) så små-

ningom kommer att utveckla resistens mot de insektstoxiner som produceras av de resistenta grödor som idag odlas försöker forskare hitta alternativa strategier.

Nematodgen i sojaböna ger resistens mot nematoden

Sojaböncystnematoden (*Heterodera glycines*) äter, parar sig och lägger ägg i sojabönans rötter. Detta leder till att flödet av vatten och näringsämnen till resten av plantan försvåras och att plantan försvagas. Det finns resistenta sorter, men som vid alla typer av resistensegenskaper förväntas att nematoderna så småningom ska överkomma denna resistens, och forskare söker därför efter alternativa strategier.

Forskningsenheten vid Förenta staternas jordbruksdepartement (USDA-ARS) har isolerat en av nematodens egna gener och fört in den i sojabönan. När nematoden åt av de genmodifierade plantorna inaktiverades proteinproduktionen från den motsvarande genen i nematodens DNA. Detta ledde till att 80-90 % av de juvenila (unga) hon-nematoderna dog eller misslyckades att växa till sig. Tekniken som forskarna använde sig av kallas RNA interferens (RNAi) och har fått sitt stora genombrott de senaste åren, inte minst vad gäller introduktion av resistensegenskaper i olika grödor.¹⁰

Cystnematodens genom (den totala mängden genetiskt material) är inte särskild väl karakteriserat, men man har jämfört *H. glycines* gensekvens med en nematod vars genom är desto mer analyserat, nämligen modellorganismen *Caenorhabditis elegans*. På så vis hittade man lämpliga gener att föra in i sojabönan.¹¹

Toxinproducerande gen i gråmögel identifierad

Gråmögel (*Botrytis cinerea*) är en svampart som angriper över 200 prydnadsväxter och grödor, bl.a. tomat, jordgubbe, kål, sallad, ärtor och potatis. Svampen, som ser ut som en grå päls på angripna växter, frigör toxin som förgiftar växtcellerna.

Bland svampens cirka 9000 gener har man identifierat fem gener som är ansvariga för produktionen av toxinet botrydial. En av dessa gener producerar ett enzym (sesquiterpencyklas), som visade sig spela en ledande roll vid toxinproduktionen.

I laboratorieförsök introducerade forskarna en gen som förhindrade att sesquiterpencyklas bildades, vilket ledde till att svampen inte kunde producera något gift. Upp-täckten kan, enligt forskarna, komma att leda fram till nya strategier för att kontrollera svampen utan att behöva använda fungicider (bekämpningsmedel mot svampar).¹²

Svampresistent rörsvingel

En gen (som producerar enzymet lysozym) från bakteriofag T4 (ett bakterievirus) har överförts till rörsvingel (*Festuca arundinacea*). Den tillförda genen gav vallgräset en ökad resistens mot två olika svampsjukdomar orsakade av *Rhizoctonia solani* respektive *Magnaporthe grisea*.¹³

Bakterieresistent salladskål med hjälp av ananasgen

Bromelain är ett proteinextrakt som utvinns ur ananasplantans (*Ananas comosus*) stam efter det att frukten skördats. Extraktet består bl.a. av en mängd proteolytiska (protein-nedbrytande) enzymer. Denna typ av enzymer är involverade i en mängd processer i växter, som t.ex. programmerad celledöd när organ åldras och vid differentiering av trakeider (vatten- och mineraltransporterande celler i vissa växtarter). Bromelain har anti-inflammatoriska egenskaper och har föreslagits kunna användas vid behandling av bl.a. ulcerös kolit och artrit. När bromelain används tillsammans med antibiotika har det visat sig att antibiotikans effektivitet och absorption ökar.

Blötröta är en växtsjukdom som orsakas av bakterien *Pectobacterium carotovorum*, en bakterie som angriper bl.a. morot, potatis och olika kålarter. För att undersöka om något av bromelain-proteinerna skulle kunna utnyttjas vid resistensförädling isolerade koreanska forskare en gen som kodar för ett bromelain-proteas. Genen fördes över till salladskål (*Brassica rapa*) och plantorna analyserades. Ett gram bladvävnad visade sig innehålla mellan 50 och 55 µg av det tillförda proteinet. Därefter testades om bromelain-proteaset hade någon inverkan på salladskålens resistens mot blötröta. Genmodifierade och icke-genmodifierade plantor infekterades med bakterien. Två dagar senare hade kontrollplan-

torna utvecklat sjukdomssymptom och vissnade ner dag fyra efter infektionen, medan de transgena plantorna uppvisade svaga eller inga symptom.¹⁴

Reducerade populationer av brunaktigt knölfly vid odling av insektsresistent bomull

Brunaktigt knölfly (*Helicoverpa armigera*) är en av de allvarligaste skadegörarna på bomull och majs i Asien. I norra Kina hinner fyra generationer av insekten utvecklas varje år. Generellt är vete huvudvärd för den första generationen av knölflylarver, medan de kommande generationerna inriktar sig på bomull, majs, jordnöt, sojaböna och diverse grönsaker.

En grupp kinesiska forskare har under perioden 1992-2007 undersökt förekomsten av knölfly i olika grödor i sex provinser i Kina. Forskarna visade att populationerna av knölfly i fälten minskade dramatiskt efter det att den insektsresistenta bomullen introducerades 1997, speciellt under perioden 2002 - 2006. Efter att ha studerat andra parametrar, som t.ex. temperatur och nederbörd, drog forskarna slutsatsen att den genmodifierade bomullen var anledningen till de reducerade populationerna i bomullsfälten men även i intilliggande fält med icke-genmodifierade grödor av olika arter. Anledning till att även icke-genmodifierade grödor av andra arter påverkades kan enligt forskarna vara att bomull är huvudvärd för den första generationen vuxna knölflyn som lägger ägg på bomullsplantan. Det innebär att en minskning av larvpopulationen på bomull leder till en reduktion av insektsangrepp även på andra grödor.¹⁵

Genmodifierade bananer

Bananer (*Musa* spp.), speciellt olika typer av kokbananer, är viktiga stapelgrödor i många tropiska länder. För uppskattningsvis 20 miljoner människor i Afrika är bananen den huvudsakliga kolhydratkällan. I Uganda, som har världens största konsumtion av banan per capita, produceras årligen cirka 10 miljoner ton bananer.

Banan är av särskilt intresse när det gäller förädling med hjälp av genteknik, eftersom odlade sorter är triploida (innehåller tre kopior av varje kromosom), och därmed sterila. Det faktum att bananplantorna är sterila försvårar förädling med hjälp av konventionella metoder. I Uganda försöker man med hjälp av genteknik göra bananen resistent mot den allvarliga sjukdomen "Banana bacterial wilt" orsakad av bakterien *Xanthomonas campestris*.¹⁶ Enligt en översiktsartikel från 2008 är andra egenskaper som man velat tillföra banan exempelvis resistens mot svampen *Verticillium theobromae*, nematoden *Radopholus similis*, bananviveln, *Cosmopolites sordidus*, och "Banan streak virus".¹⁷ I Australien inriktar man sig på "Panama disease" orsakad av svampen *Fusarium oxysporum* och fältförsök med de genmodifierade bananerna kommer, enligt forskarna, att starta inom kort.¹⁸

Genmodifierade äppelträd i fältförsök

Vid nederländska "Plant International Research" har man nyligen avslutat ett sex år långt fältförsök med 280 äppelträd som modifierats för att motstå äppelskorv. De genmodifierade träden hade 60 % färre skador orsakade av svampen jämfört med kontrollmaterialet. Detta betyder, enligt forskarna, att mindre mängder bekämpningsmedel kommer att behöva användas om de skorv-tåliga äppelträden odlas.¹⁹

Syntetisk skorpionen ett alternativ till cry-gener?

Ett alternativt sätt att göra plantor insektsresistenta, som tagits fram av kinesiska forskare, är att använda sig av en syntetisk skorpionen (AaHIT). Det gift som produceras från genen är specifikt riktat mot insekter, speciellt arter inom ordningen Lepidoptera (fjärilar, malar m.fl.). Genom att överföra skorpiongenen till bomull har man ökat bomullens resistens mot angrepp från brunaktigt knölfly (*Helicoverpa armigera*).²⁰

Genmodifierat växtvirus som bärare av insektsbekämpningsmedel

Forskare från USA och Belgien har genmodifierat ett virus (tobaksmosaikvirus) som angriper bl.a. potatis, tomat, tobak och äggplanta. Man har ändrat i virusets arvs massa så att det i stället för att skada växten producerar ett ämne som skyddar växten vid insektsangrepp. Den gen man tillfört ("trypsin-modulating oostatic factor") hindrar insekter från

att producera matsmältningsenzymet trypsin. Växter som inokuleras med viruset ackumulerar snabbt tillräcklig mängd av ämnet för att döda de insekter som äter av plantorna.²¹

Grödor som klarar torka och andra stressfaktorer

Växter kan inte förflytta sig utan måste anpassa sig till rådande omständigheter. Detta gör att de utsätts för många olika typer av s.k. abiotisk (icke-biologisk) stress, som t.ex. torka, kyla och salthaltiga jordar. Runt om i världen pågår forskning för att öka odlade gröders tolerans mot dessa stressfaktorer.

Torka

Torka påverkar gröders tillväxt, utveckling och produktivitet, och torktolerans är en egenskap det satsas stort på.

Företaget "Performance Plants Incorporated" har i fältförsök testat en torktolerant raps och en majs med samma egenskaper. Företaget förutspår att den första torktoleranta grödan kommer att finnas på marknaden om ca fem år.²²

Även i Australien försöker man med hjälp av genteknik öka växters tolerans mot torka. Efter lyckade fältförsök hoppas forskarna vid det statliga forskningscentret "Victorian AgriBioscience Center" att de inom 5-10 år ska kunna lansera världens första genetiskt modifierade vete för kommersiell odling.²³

I mars 2008 meddelade "The African Technology Foundation" (AATF) att man inlett ett samarbete med forskningscentret "International Maize and Wheat Improvement Center" (CIMMYT) i Mexiko och företaget Monsanto. Samarbetsprojektet har fått namnet "Water Efficient Maize for Africa" (WEMA) och det långsiktiga målet är att utveckla torktolerant majs och göra materialet fritt tillgängligt för Afrikas småskaliga lantbrukare. Bill och Melinda Gates fond och Howard G. Buffett-fonden har bidragit med sammanlagt 47 miljoner amerikanska dollar till projektet.²⁴

I de flesta fall har forskare inriktat sig på att förändra motståndskraften mot t.ex. torka i växtens gröna delar. Ett annat tillvägagångssätt har israeliska forskare använt sig av när de i stället fokuserat på rötterna. Forskarna har fört in en nyupptäckt gen som kontrollerar hydrotropism (en växts förmåga att styra rottillväxten mot vatten) i modellväxten backtrav. Detta hoppas man ska leda till att grödor med ett effektivare vattenupptag utvecklas.²⁵

Köld och värme

Växtforskare vid Michigan State University i USA har funnit ytterligare en bit i det genetiska pusslet som kontrollerar hur växter reagerar på höga temperaturer. Den gen man identifierat (*bZIP28*) hjälper till att reglera värmestressresponsen i modellväxten backtrav (*Arabidopsis thaliana*). Det protein som produceras med genen som mall sitter förankrat i en av cellens organeller, det s.k. endoplasmatiska nätverket. När växten utsätts för värmestress klipps en del av proteinet av och förflyttar sig in i cellkärnan där protein-biten kan slå på andra gener som kontrollerar växtens värmerespons. Växter med en inaktiv *bZIP28*-gen dör så snart temperaturen överstiger en viss nivå.²⁶

RNA-chaperoner är en grupp proteiner som finns i alla levande organismer och som ser till att RNA-molekylerna behåller sin rätta form så att de kan fungera korrekt. I bakterier antas RNA-chaperoner spela en viktig roll genom att gynna en aktiv proteinsyntes och därmed upprätthålla aktiv tillväxt. När bakterien *E. coli* utsätts för en köldchock avtar proteinsyntesen generellt och tillväxten stannar upp. En grupp proteiner som dock snabbt ackumuleras är en typ av RNA-chaperoner som kallas köldchocksproteiner. Dessa proteiner kan uppgå till så mycket som 10 % av de nysyntetiserade proteinerna i en köldchockad bakteriecell. Genom att föra över genen för ett köldchocksprotein till tre olika växtarter har man lyckats förbättra plantornas förmåga att motstå abiotisk stress. En genförändrad backtrav blev mindre köldkänslig, majs klarade vattenbrist bättre och ris klarade både vattenbrist och värme bättre.²⁷

En annan art som genmodifierats för att motstå abiotisk stress är äpple (*Malus pumila*). I syfte att öka äppelträdets tolerans mot köld- och torkstress överförde en italiensk forskargrupp en transkriptionsfaktor (en gen som påverkar andra gener) från ris till äpple med lyckat resultat, åtminstone i laboratoriet. Forskarna menar att det återstår att se om den tillförda genen även påverkar äppelträdets tolerans mot kyla och torka i fält.²⁸

Salt

En annan stressfaktor för växter är salthaltiga jordar. I april 2008 tillkännagav det USA-baserade företaget "Arcadia Bioscience" att man ingått ett samarbete med den ideella organisationen "African Agricultural Technology Foundation" (AATF). AATF:s fokus är att tillhandahålla ny jordbruksteknologi till småskaliga lantbrukare. Samarbetet med "Arcadia Bioscience" gäller salttolerant ris och ris med förbättrad kväveanvändning.²⁹

Mungbönan (*Vigna mungo*) är en viktig baljväxt som odlas för sina proteinrika fröer. Av de abiotiska stressfaktorerna är det främst torka och salt som har en negativ inverkan på bönans produktivitet, men bönans begränsade genetiska variation har gjort att förädling för biotisk/abiotisk stress gått långsamt. Glyoxalaser är en grupp enzymer som detoxifierar vissa cytotoxiska ämnen (ämnen som är giftiga för cellen), som produceras vid ämnesomsättningen. I ett försök att öka mungbönans tolerans mot salt har indiska och schweiziska forskare överuttryckt en glyoxalase-gen från sareptasenap (*Brassica juncea*) i bönan.

För att i ett första steg undersöka hur de transgena plantorna hanterade en hög salthalt lät man bladbitar flyta i en lösning med natriumklorid (NaCl). Efter fyra dagar hade kontrollbladen bleknat, medan bladen från de genmodifierade mungbönorna fortfarande var gröna. Det visade sig att klorofyllhalten var 6-7 gånger högre i de modifierade bladen jämför med kontrollbladen, vilket indikerade en ökad salttolerans.

I burkar med näringsmedium med tillsatts av NaCl testade man plantornas rottningsförmåga. Forskarna kunde då konstatera att rotbildningen påverkades dramatiskt i kontrollmaterialet. Endast 5-10 % av kontrollplantorna utvecklade rötter, och rötterna var på dessa plantor tunna och veka. Bland de transgena bönorna producerade 75 % ett välutvecklat rotsystem. För att ytterligare verifiera att glyoxalase-genen påverkade bönans salttolerans planterades de transgena bönorna och kontrollplantorna i krukor med jord som innehöll NaCl. Efter fem veckor hade kontrollplantorna bleknat och tillväxten hämmats, medan de transgena plantorna fortfarande var gröna och växte normalt.³⁰

I en översiktsartikel publicerad i den vetenskapliga tidskriften "Biotechnology Advances" diskuterar kinesiska forskare kalciums roll när det gäller växters förmåga att hantera abiotisk stress. I växtcellen spelar detta grundämne en viktig roll som universell omvandlare av yttre stimuli till intracellulära svar. Man kan med andra ord se kalcium som en av/påsignal för många viktiga processer i cellen. Forskarna listar ett 60-tal gener relaterade till kalcium, som har potential att användas för att genmodifiera växter för ökad tolerans mot olika typer av abiotisk stress. Växter reagerar nämligen likartat vid t.ex. köld- respektive torkstress.³¹

Grödor med förbättrat näringsinnehåll och lägre akrylamidproduktion

De genmodifierade grödor som idag odlas kommersiellt är nästan uteslutande grödor som tillförts gener som gör växten herbicidtolerant och/eller insektsresistent. På forskningslaboratorier världen över är dock mångfalden betydligt större, och man inriktar sig bl.a. på egenskaper som antas direkt gynna konsumenterna.

Ett av de områden som expanderat de senaste åren är forskning kring genetiskt modifierade grödor med förbättrat näringsinnehåll, och uttrycket näringsgenomik ("nutritional genomics") har myntats.

Ökad halt av livsviktiga aminosyror i transgena växter

De flesta grödor innehåller otillräckliga mängder av vissa essentiella aminosyror. Essentiella aminosyror är livsnödvändiga aminosyror som människokroppen inte kan tillverka själv. Av de totalt 20 aminosyror som bygger upp proteinerna är åtta essentiella. Spannmål som ris och vete har ett lågt innehåll av aminosyrorna lysin och treonin, medan balj-

växter som bönor och ärtor innehåller otillräckliga mängder av metionin och cystein. Närmare hälften av jordens befolkning är beroende av spannmål och baljväxter som stapelföda och det finns därför intresse av att utveckla nya sorter med ökade halter av de livsviktiga aminosyror. Detta bl.a. för att försöka motverka bristsjukdomar som kwa-shiorkor (ett sjukdomstillstånd som beror på ett för lågt intag av essentiella aminosyror).³²

I en översiktsartikel som publicerades under året sammanfattar två israeliska forskare andra forskares arbeten med att försöka öka halten av essentiella aminosyror. Forskarna skriver att det endast är i majs man ännu så länge lyckats öka halten av vissa aminosyror med konventionella metoder. Bland annat har en majs-mutant med högt lysin-innehåll isolerats. Framgångarna med denna majs sporrade forskare att försöka identifiera liknande mutationer i andra grödor, men här har framgångarna varit begränsade. Detta beror, enligt författarna, på de begränsade genetiska resurserna när det gäller konventionell förädling, och att höga halter av vissa aminosyror ofta resulterar i plantor med en rad oönskade egenskaper, vilket i sin tur beror på att halterna av aminosyror ökar i hela plantan och inte bara i fröna. Med hjälp av genteknik kan man dock styra uttrycket så att ökningen av vissa aminosyror enbart sker i fröet, och man har på detta sätt bl.a. lyckats öka halterna av aminosyror treonin och metionin.³³

När det gäller aminosyran lysin har en grupp forskare utvecklat plantor som producerar mjölkproteinets alfa-laktalbumin i endospermet (den vävnad som omger och ger näring till det växande embryot i fröet). Den totala mängden protein var i de flesta fall densamma i transgena respektive icke-transgena majs-korn. Innehållet av lysin var dock 29 – 47 % högre i de genmodifierade majs-kornen jämfört med de korn som kontrollmaterialet producerade.³⁴

Mindre akrylamid i friterad transgen potatis

Det pågår även forskning där målet är att minska innehållet av en specifik aminosyra. När livsmedel med högt innehåll av aminosyran aspargin (t.ex. potatis och vete) utsätts för höga temperaturer produceras akrylamid. Forskare från USA har lyckats minska halten av akrylamid i potatis genom att stänga av två gener som är involverade i syntesen av aminosyran aspargin. Som startsekvens (promotor) använde man sig av sekvensen från en gen som uttrycks (producerar protein) 100 gånger mer effektivt i knölna jämfört med i bladen. Den genmodifierade potatisen innehöll betydligt lägre halt av fritt aspargin än kontrollpotatisen. När de genmodifierade knölna friterades ackumulerade några av de transgena linjerna endast 5 % av den mängd akrylamid som återfanns i kontrollpotatisen.³⁵

Ökad halt av karotenoider i ris, majs och potatis

Karotenoider är röda, gula och orange pigment som finns i många blommor, frukter och grönsaker. Vissa karotenoider, t.ex. betakaroten, kan i människokroppen omvandlas till A-vitamin. Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) orsakar A-vitaminbrist blindhet hos mellan 250 000 - 500 000 barn per år.³⁶

Det mest kända exemplet på en genmodifierad gröda med ökat karoteninnehåll är "Golden Rice" (det gyllene riset), som presenterades för första gången 1999. I april 2008 startades testodlingar av det gyllene riset i Filippinerna.

Sedan den första prototypen av det gyllene riset togs fram har man lyckats öka halten av betakaroten i riskornen från 1.6 µg till över 31 µg/g. Den tidigare versionen av det gyllene riset innehöll bl.a. en gen från påsklilja (*Narcissus pseudonarcissus*). Denna gen har nu bytts ut mot motsvarande gen (fytotensyntas) från majs. Det ris som testodlas i Filippinerna är avkomor efter korsningar mellan det gyllene riset och lokalt anpassade sorter som tagits fram av växtförädlare vid "International Rice Research Institute" (IRRI) i Manila.³⁷

Vid "Philippine Rice Research Institute" (PhilRice) har man gått ett steg längre och utvecklat det s.k. "3-in-1-riset". Riset innehåller förutom en ökad betakarotenhalt (som åstadkommit genom att man korsat in det gyllene riset), resistens mot "Bacterial Leaf Blight" som orsakas av bakterien *Xanthomonas oryzae* och resistens mot viruset "Rice Tungro Virus".³⁸

På ett liknande sätt har man ökat halten av betakaroten i majskorn. Detta har man lyckats med genom att överuttrycka (producera mer av) de enzymer (fytotensyntas och desaturas) som behövs för att producera karotenoider. Som startsekvens (promotor) för generna använde man en modifierad version av en promotor som vanligtvis är kopplad till genen för lagringsproteinet zein i majs och som bara uttrycks (producerar protein) i majs-kornen. Man lyckades med detta tillvägagångssätt öka halten av betakaroten från 0.39 µg/g till 9.8 µg/g. Den totala mängden karotenoider ökade från 1.01 µg/g i kontrollplantorna till 33.6 µg/g i den transgena plantan med högst innehåll.³⁹

En annan gen som det experimenterats med i syfte att öka karotenoidhalten i grödor är den s.k. *Or*-genen. *Or*-genen isolerades ursprungligen från en orange blomkålsmutant (*Brassica oleracea* var. botrytis), och genen har bl.a. använts för att öka karotenoidhalten i potatisknölar. De transgena knölarerna var intensivt orange-färgade och hade ett sex gånger högre karotenoidinnehåll än kontrollmaterialet. Efter sex månaders kylförvaring hade karotenoidinnehållet fördubblats i förhållande till den halt som observerades i ny-skördad potatis. Proteinmängden, styrd av de gener som behövs för produktion av karotenoider, var inte nämnvärt högre i den genmodifierade potatisen. Den ökade halten tycks snarare bero på en ökad förmåga att lagra karotenoider vilket antas bero på att *Or*-genen medverkar vid differentieringen av proplastider (förstadium till plastider som t.ex. kloroplaster) till kromoplaster (som lagrar karotenoider).⁴⁰

Kraftfulla antioxidanter i genmodifierad morot

Ketokarotenoider som t.ex. cathaxanthin och astaxanthin produceras av vissa alger och cyanobakterier men är mycket sällsynta i växter. Ketokarotenoider är kraftfulla antioxidanter och används bl.a. i foder till fiskodlingar och som kosttillskott för människor. Genom att föra över en gen (betakarotenketolas) från den encelliga mikroalgen algen *Hematococcus pluvialis* till morot har forskare lyckats få moroten att omvandla upp till 70 % av betakaroten till ketokarotenoider.⁴¹

Hälsobefrämjande pigment i lila tomater

En annan grupp växtpigment är antocyaninerna som ger bär och blommor färg (röd, lila och blå), och som anses skydda mot ett antal sjukdomar. Dessa pigment förekommer i riklig mängd i t.ex. blåbär, björnbär och tranbär. Genom att föra över två reglerande gener (transkriptionsfaktorer) från lejongap (*Antirrhinum majus*) har forskare lyckats öka antocyaninhalten i den transgena tomaten till en halt jämförbar med innehållet i blåbär.⁴²

Andra forskargrupper arbetar med att höja halterna av karotenoiden zeaxanthin⁴³ respektive flavonoiden kampferol (en antioxidant) i potatis⁴⁴ och E-vitamin i bladmynta.⁴⁵

Godare och näringsrikare tomater med luddvickerkompost

Luddvicker (*Vicia villosa*) är en kvävefixerande art som används som grüngödslingsväxt i bl.a. tomatodlingar. Forskare i USA och Italien har nu visat att denna luddvickerkompost aktiverar en del av de gener som även aktiveras i en genmodifierad tomat som producerar mer av vissa ämnen (polyaminer) än normalt. Detta leder bl.a. till att tomaterna blir godare och näringsrikare. När de genmodifierade tomaterna odlades i luddvickerkompost blev effekten ännu större, dvs. frukterna blev näringsrikare än motsvarande icke-transgen frukt.⁴⁶

Ökad mängd tillgängligt kalcium i genmodifierade morötter

Otillräckligt intag av kalcium kan påverka hälsan negativt och öka risken för t.ex. osteoporos (benskörhet). Morötter innehåller höga halter av betakaroten och en mängd viktiga vitaminer och mineraler, men liksom många andra grönsaker är morötter en sämre källa till tillgängligt kalcium. Morötter innehåller kalcium, med det absorberas dåligt av människokroppen. För att öka tillgängligheten av kalcium har ett forskarlag från USA tidigare modifierat morötter med en kalciumtransportgen från modellväxten backtrav. I en nyligen publicerad studie visade man att försökspersoner absorberade 41 % mer kalcium från de transgena morötterna än från kontrollmorötterna.⁴⁷

Moss-gener gör att sojabönan producerar hälsosamma omega-fettsyror

Odlade oljegrödor innehåller framförallt fettsyrorna palmitinsyra, stearinsyra, oljesyra, linolsyra och linolensyra. I andra organismer finns dock en uppsjö av olika sorters fettsyror som är av intresse för olika ändamål. Fisk är den huvudsakliga källan till de riktigt långa fleromättade fettsyrorerna som t.ex. eikosapentaensyra (EPA). Den höga halten av EPA i vissa fiskarter beror till stor del på fiskarnas intag av plankton som syntetiserar dessa ämnen. Forskning har visat att långa fettsyror är viktiga för bl.a. hjärnas funktion.⁴⁸

Vattenlungmossan (*Marchantia polymorpha*) producerar, liksom många andra bryofyter (mossor), fettsyror med långa kolkedjor i en serie reaktioner som katalyseras av enzymerna desaturas och elongas. Genom att överuttrycka dessa moss-gener i bl.a. sojaböna har japanska forskare lyckats öka halterna av 20-kolsfettsyror, inklusive omega-6 fettsyran arakidonsyra (ARA) och omega-3-fettsyran EPA, i böns frön.⁴⁹

Muskelknottegrisar och förmänskligad komjölk

Kinesiska forskare har med hjälp av genteknik framställt griskultingar med samma genförändring som uppkommit spontant hos den s.k. "monstertjuren" Belgian Blue. Förändringen innebär att genen för ett protein som reglerar musklernas tillväxt satts ur spel.⁵⁰

Dessutom har kinesiska forskare visat upp kor som fått extra gener för de av människans mjölkproteiner (laktoferrin, lysozym och albumin), som spelar en viktig roll för ammande barns försvar mot tarminfektioner. Förhoppningen är att modersmjölksersättning från dessa djur ska ge ett bättre skydd mot diarrésjukdomar. Därmed skulle man kunna undvika att barn till HIV-positiva mödrar (som inte bör amma) drabbas av diarréer. Sådana sjukdomar dödar en betydande andel av barnen i utvecklingsländer.⁵¹

Därtill har forskare under året rapporterat resultatet från ett försök att spruta in gener för ett hormon som stimulerar produktionen av tillväxthormon i musklerna på dräktiga suggor. Resultatet av den "boost" av tillväxthormon som fostren utsattes för blev att kulingarna fick högre födelsevikt, att vikt förlusten omedelbart efter förlösningen minskade och att färre dog tidigt efter förlösningen.⁵²

Regler om mat från klonade och genmodifierade djur

I USA har ett antal avelskor klonats, och avels- och livsmedelsbranscherna har länge efterfrågat regler för hur klonade djur eller avkommor från sådana kan användas i livsmedelsproduktionen. I januari 2008 slog USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet ("U.S. Food and Drug Administration"), slutgiltigt fast att det inte finns några skäl att tro att mat från klonade djur skulle utgöra någon hälsofara.⁵³ I mitten av 2008 fastslog den Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten (EFSA) samma sak, men konstaterade även att eftersom många klonade foster blir gravt missbildade och antingen avstöts i missfall eller föds dödfödda finns allvarliga djurskydds- och djuretiska frågor runt kloning av djur för livsmedelsproduktion.⁵⁴ I USA trycker branschen på för att det ska bli tillåtet, i Europa finns ett betydande tryck för ett förbud och på bägge sidor Atlanten finns en oro för att regelverken ska bli så olika att det uppstår handelshinder.

Därtill finns en handfull projekt, där företag tagit fram genmodifierade djur, som skulle kunna användas kommersiellt, exempelvis självlysande akvariefisk, snabbväxande lax, grisar med mindre fosfat i avföringen, grisar med hälsosammare fetter och kor som producerar mer kasein i mjölken. I slutet av 2008 presenterades i USA ett utkast till regelverk för mat från genmodifierade djur: det ska åligga de som vill lansera gen-modifierade djur för matproduktion att i förväg visa att mat från det genmodifierade djuret inte kan innebära någon hälsofara, och detta material ska sedan utvärderas av myndigheten. I de fall tillstånd ges för användning av djuret föreslås dock inget krav på märkning av maten.⁵⁵

1.2 Läkemedel och hälsa

Läkemedel från genmodifierade mikroorganismer

Ett nytt läkemedel har under året släppts ut på marknaden som utgörs av ett mänskligt protein (blodkoaguleringsproteinet trombin) tillverkat av genmodifierade mikroorganismer.⁵⁶ Mycket uppmuntrande resultat har under året rapporterats från försök med ett gentekniskt tillverkat vaccin som består av proteiner från malariaparasiter. Tester på hundratals barn visar att vaccinet ger mer än 50 % skydd, vilket är mycket bättre än man sett vid något annat test av vaccin mot malaria.⁵⁷

Även ett gentekniskt tillverkat läkemedel mot psoriasis har under året kommit ut på marknaden. Läkemedlet binder och blockerar två signalämnen (IL-12 och IL-23) som driver på inflammatoriska reaktioner.⁵⁸ Under 2008 har det dessutom visat sig att en annan gentekniskt tillverkad antikropp (som länge använts för att behandla leukemi och binder ett protein kallat CD52) även kan motverka de reaktioner som orsakar skador vid multipel skleros (MS).⁵⁹

Genom att ändra eller lägga till gener för proteiner i mikroorganismers ämnesomsättning kan man få dem att bilda stora mängder av små molekyler, som kan användas som läkemedel. Till exempel har forskare väsentligt ökat jästsvampars förmåga att bilda antibiotikan erytromycin genom att dels föra in ett par nya gener, dels genom att öka antalet kopior av några av svampens egna gener.⁶⁰ Med liknande metoder har andra forskare förbättrat en bakteries förmåga att tillverka en annan typ av antibiotika (makrolider).⁶¹

Många antibiotika tillverkas idag genom kemiska och biokemiska processer, där man bl.a. använder enzymer (proteiner, som kan utföra olika kemiska reaktioner) som tillverkats av genmodifierade mikroorganismer. Under året har genen för ett sådant enzym (med ett långt namn förkortat ScDAOCS) modifierats så att dess effektivitet ökats 5-14 gånger (beroende på vilken variant av antibiotikan som tillverkats).⁶²

Vaccinera genom att dricka genmodifierade bakterier?

Arbete pågår även med att försöka skapa genmodifierade laktobaciller som skulle kunna släppas ner i patienters magar och där, på plats, tillverka läkemedel. Redan för några år sedan publicerades uppmuntrande resultat av tester där man på samma sätt behandlat kroniska tarminflammationer som t.ex. Crohns sjukdom.⁶³ Nu undersöks om liknande modifierande laktobakterier skulle kunna användas för att vaccinera mot bakterier som sitter på utsidan av slemhinnor, och huruvida de skulle kunna användas vid behandling av klassiska allergier.⁶⁴ Det enda fungerande sättet att få allergier att gå tillbaka är nämligen att under mycket lång tid regelbundet ge små doser av det ämne man är allergisk mot, något som tar lång tid och därför används mycket sällan. Man frågar sig därför om denna teknik skulle göra det möjligt låta att ett enda glas filmjölk med sådana bakterier ersätta upprepade injektioner under flera års tid.

Läkemedel från genmodifierade växter

På senare år har intresset för att använda växter som proteinfabriker för läkemedels- och vaccinproduktion 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 när det gäller mikroorganismer. Transgena växter anses med andra ord vara ett lovande alternativ för produktion av terapeutiska proteiner, men användandet av växter som proteinfabriker har i många fall begränsats av för låg proteinproduktion. För att erhålla en högre produktion från främmande gener i växter har förändringar av gener och reglerande sekvenser ofta varit nödvändiga.

Biologiskt aktivt antitrypsin i tomat

Alfa-1-antitrypsin (AAT) är ett protein som bl.a. förhindrar att lungorna skadas av proteolytiska (nedbrytande) enzymer, och brist på AAT kan orsaka lungemfysem och leverska-

dor. I storleksordningen en av 1500 personer i Sverige lider av ärftlig brist på detta viktiga protein, och den nuvarande behandlingen av AAT-brist är beroende av protein från humant serum. Storskalig produktion av biologiskt aktivt humant AAT för terapeutiska ändamål har testats i flera olika värdorganismer/celler som bakterier, jäst, insektsceller och transgena djur. Men inget av dessa system har uppfyllt kraven på ett säkert, stabilt, biologiskt aktivt och glykosylerat protein (kolhydrater tillfogas proteinet). Rekombinant AAT som uttrycktes i mjölk visade sig t.ex. innehålla animalt AAT och andra föroreningar.

För att optimera proteinproduktionen i ett växtsystem modifierade indiska forskare den humana AAT-genen varefter genen fördes in i tomat (*Solanum lycopersicum*). De transgena tomatplantorna visade sig innehålla en halt av det rekombinanta proteinet som motsvarar 1.55 % av den totala mängden lösligt protein i växten. Denna halt antas kunna resultera i cirka 195 mg AAT per kilo tomatblad.⁶⁵

Stora mängder HIV-antigen i transgen tomat

Genom att förändra en HIV-antigen-gen och integrera den i kloroplastens DNA har forskare från Irland, Tyskland och Storbritannien lyckats producera mycket stora mängder av antigenet i tobak och tomat. Mängden HIV-antigen (som är tänkt att användas vid produktion av AIDS-vaccin) uppgick till hela 40 % av plantornas totala mängd lösligt protein. De visade sig till och med innehålla mer HIV-antigen än fotosyntesproteinet rubisco (det rikligast förekommande proteinet på jorden). Detta är antagligen förklaringen till varför de transgena plantornas blad var blekare än normalt. Plantorna tillväxte dock normalt. De höga halterna återfanns i bladverket. I gröna tomater detekterades betydligt mindre mängd och i mogna tomater kunde man inte detektera något HIV-antigen alls.⁶⁶

Andmat och muddermossa som proteinfabriker

Tobak är den art som oftast används för att producera terapeutiska proteiner men även andra system har utvärderats. En forskargrupp har t.ex. producerat aprotinin i andmat (*Spirodela*). Denna lilla vattenväxt har en del intressanta egenskaper jämfört med många andra växter. Andmat kan t.ex. utsöndra proteinet av intresse till näringsmediet vilket gör rening av proteinet enklare. Aprotinin är en s.k. proteasinhämmare som bl.a. används i medicinska sammanhang för att reducera blodförlust i samband med hjärtoperationer. Även i detta fall syntetiserade forskarna en modifierad gen och lyckades producera en relativt hög halt av proteinet (3.7 % av den totala mängden lösligt protein) i andmaten. Halten av aprotinin i näringsmediet som andmaten växte i uppgick till 0.67 mg/l. Forskarna menar att de resultat de redovisar klart visar att *Spirodela* är ett fullgott alternativ för produktion av aprotinin.⁶⁷

En annan, lite udda, men i dessa sammanhang mycket användbar organism, är muddermossan (*Physcomitrella patens*). Förutom att vara en viktig modellorganism inom grundforskningen används genmodifierad muddermossan för att på kommersiell nivå (t.ex. företaget greenovation Biotech) producera rekombinanta proteiner för bl.a. cancerterapi.⁶⁸

Kvalsterallergi, papillomavirus, kolera, artrit, Alzheimers och influensa

Det har även under året rapporterats om produktion av proteiner för behandling av reumatoid artrit,⁶⁹ hepatit B,⁷⁰ respektive kvalsterallergi⁷¹ i riskorn. Vidare experimenterar forskare med produktion av vaccin mot humant papillomavirus i tobak,⁷² koleravaccin i morot,⁷³ vaccin mot Alzheimers i tomat,⁷⁴ och ett växtbaserat influensavaccin.⁷⁵

Kliniska försök med patientspecifika vaccin

Det finns även växtbaserade proteiner som inom de närmaste åren väntas komma ut på marknaden. En forskargrupp i USA presenterade under året data från en klinisk studie av personaliserade (patientspecifika) rekombinanta vaccin för behandling av non-Hodkins lymfom (en typ av cancer). En majoritet (70 %) av patienterna utvecklade cellulär (makrofager, T-celler och NK-celler) och humoral (antikroppar) immunitet.⁷⁶

Färgtistel-producerat insulin

I december 2008 meddelade företaget "SemBioSys Genetics Inc." att man inlett de första kliniska studierna av insulin producerat från färgtistel (*Carthamus tinctorius*). Man har

tidigare visat att det växtbaserade insulinet är strukturellt och funktionellt detsamma som insulin producerat på annat sätt och nu är det alltså dags att testa insulinet på människor.⁷⁷

Utrota denguefeber med genmodifierade myggor?

En strategi för att kontrollera insektsburna tropiska sjukdomar har länge varit att slå mot den insekt som sprider smittan. Flera gånger har man åstadkommit detta genom att sprida ut stora mängder sterila insektsbanor, vilket lett till att parningen blivit resultatlös för så många fertila honor att insektspopulationen kollapsat. Vanligen har man då steriliserat insekterna genom att bestråla dem med UV-ljus. Denna metod fungerar dock dåligt på de myggor som svarar för spridningen av två av de insektsburna sjukdomar som idag åstadkommer mest mänskligt lidande: malaria och denguefeber.

I Malaysia har man därför under 2008 på allvar diskuterat att försöka utrota denguefeber genom att sprida ut stora mängder mygghanor som genmodifierats för att bli sterila. De genmodifierade myggorna har givits en gen som dödar insekterna på larvstadiet, såvida de inte ges en speciell kemikalie som kan slå av självmordsgenen. Eftersom den nya genen innebär att bäraren dör i naturliga miljöer menar man att risken är obefintlig att den nya genen skulle kunna spridas och orsaka andra ekologiska konsekvenser än den avsedda. De genmodifierade myggorna är framtagna av ett företag i Oxford, Storbritannien, och har testats i stora myggnätsinneslutna fältexperiment i Malaysia, där utsläpp av ett antal genmodifierade hanar verkligen fick populationerna att krascha.^{78,79}

Självljysande grisembryon

Ett helt annat problem för hälso- och sjukvård är bristen på organ för transplantationer. Ett tänkbart sätt att lösa detta skulle kunna vara att använda grisar, som genmodifierats så att deras vävnader kan accepteras av människans immunförsvar. Sedan flera år tillbaka finns grisar som berövats den gen som retar människans immunförsvar allra mest, men för att kunna få organ som tas emot väl skulle ytterligare modifieringar av grisarna behövas. Forskare har därför utvecklat en ny metod att lägga till gener till grisar, som sedan kommer att användas i alla grisens celler. För att kontrollera att metoden fungerar stoppade forskarna in genen för det självlysande proteinet GFP och kunde sedan detektera ljus från grisarnas alla olika celltyper på olika utvecklingsstadier, från det befruktade ägget över embryoceller till de vuxna grisarna.⁸⁰

Influensakonflikt löst

Konflikten mellan Världshälsoorganisationen (WHO) och Indonesien om tillgången till prover från influensavirus och deras DNA-sekvenser är över.⁸¹ Indonesien delar åter med sig av sina prover, och har blivit lovat att få del i ekonomiska rättigheter, om de prover som kommer från Indonesien används för att utveckla vacciner.

1.3 GMO för industri och miljö

Genmodifierade organismer och biobränslen

Mycket arbete läggs ner på att försöka utnyttja genteknik för att effektivisera produktionen av biobränslen. Detta anses vara av stor betydelse med tanke på att överskottet i jordbruket under de senaste åren snabbt krympt och mer odlingsbar mark kan komma att behövas för livsmedelsproduktion.

En viktig strategi har då varit att lära sig utnyttja alla växtdelar för att göra biobränslen och använda träråvara. Detta kräver att cellulosa och limämne kan brytas ner till råvaror som kan omvandlas till alkohol eller biodiesel.⁸² USA:s energidepartement har därför gett ett stort anslag till ett danskt bioteknikföretag för att utveckla och effektivisera gentekniskt tillverkade proteiner (enzymer), som kan bryta ner cellulosa till socker.⁸³

Flera forskargrupper arbetar med att ta fram mikroorganismer som utför själva etanolproduktionen effektivare än dagens, eller bildar andra, attraktivare varianter av alkohol. Man har t.ex. genom att slå ut åtta gener i tarmbakterien *E. coli* fått fram en bakterie som

är mycket effektivare än normalt på att utnyttja ett speciellt slags socker.⁸⁴ Genom att föra in gener från klostridium-bakterier och arkéer (arkeobakterier) som lever i heta källor har andra forskare fått samma tarmbakterie att bilda de längre alkoholerna propanol och butanol i stället för etanol.^{85 86,87}

Andra forskare arbetar med att utveckla jäst och andra svampar, som på sin yta fäster enzymer som kan utföra en nyckelreaktion i omvandlingen av biomassa till biodiesel (nämligen att klippa av de tre fettsyrorerna i fettmolekylen från dess centrala glycerol).⁸⁸ Exempelvis rapporterades under året om en genmodifierad brödmögelsvamp på vars utsida sådana enzymer sitter.⁸⁹ Denna svamp behöver således inte lyfta in råvaran i sig själv, utan kan modifiera den medan den simmar omkring i brygden.

För att få tillräckliga mängder etanol från majs för att blanda 15 % i all bensin som idag säljs i USA skulle man behöva använda betydligt mer än hela USA:s upplade åkerareal. På lång sikt tror därför vissa forskare att huvuddelen av biobränslet inte kommer att odlas på åkrar, utan i stället kommer att bildas från vattenlevande mikroorganismer (encelliga alger), som fångar upp solljus och bildar biomassa i bassänger. På så sätt tror man att det skulle kunna bli möjligt att utvinna hundrafalt gånger mer energi per hektar.⁹⁰ En rad forskargrupper studerar därför generna hos olika encelliga alger för att försöka hitta eller konstruera en alg, som så effektivt som möjligt skulle kunna omvandla solljus till biomassa.^{91 92}

Tillverka plaster, smörjolja och parfymdofter

Många forskare hoppas att man i framtiden ska kunna använda genmodifierade organismer för att tillverka råvaror till plaster. Forskare i Göteborg har till exempel överfört en hel grupp av gener från en bakterie (*Pseudomonas syringae*) som orsakar sjukdomar hos växter, till en jästsvamp, som därmed kunnat bilda etylen.⁹³

Genom att lägga till och ta bort en rad gener har andra forskare lyckats få tarmbakterier (*E. coli*) att bilda rimligt höga halter av hyaluronsyra.⁹⁴ Genom att sätta in andra typer av gener i samma slags bakterie har man fått den att tillverka kemikalier (kallade ubiquinoner med prenylsidokedjor) som används både inom läkemedels- kosmetika- och livsmedelsindustrin.⁹⁵ Med hjälp av flera nya gener har därtill en jästsvamp skapats, som bildar betydande mängder av polyketider, som används för att bilda en rad olika läkemedel.⁹⁶

Även växter kan genmodifieras för produktion av olika ämnen för industriella ändamål. Vid Sveriges lantbruksuniversitet, SLU, i Alnarp arbetar man bland annat med att förändra produktionen av olja i oljekål (*Crambe hispanica subsp. abyssinica*). Målet är att producera oljor som kan användas som smörjolja, och man har bl.a. överfört två gener från jojoba (*Simmondsia chinensis*) till oljekål. Detta förväntas resultera i att flytande vaxestrar bildas i kålens frön. Vaxestrarna är motståndskraftiga mot höga tryck och temperaturer, vilket gör dem speciellt lämpade för smörjning där andra naturliga oljor faller sönder.⁹⁷

Därtill har under året rapporterats om en genmodifierad lavendel (*Lavandula angustifolia*), som tack vare en ny gen börjat tillverka betydligt mer av ett doftämne plantan tidigare bildade i mycket sparsamma mängder, nämligen det kraftigt apelsin-doftande ämnet limonen.⁹⁸

Bryta ner kemikalier och sanera efter utsläpp

Genmodifierade organismer kan inte bara få stor betydelse för att bilda olika ämnen och kemikalier, som människan anser sig behöva. De kan också användas för att bryta ner kemikalier och sanera efter utsläpp. Många forskare försöker till exempel förmå bakterier att bryta ner eller fånga upp olika miljöfarliga ämnen. Bland annat har under året rapporterats om genmodifierade tarmbakterier och jästsvampar som kan ta upp arsenik ur omgivningen^{99 100} och en bakterie som gjorts nio gånger effektivare på att bryta ner svaveldioxid.¹⁰¹

Även om sådana bakterier ofta kan bryta ner farliga kemikalier i kolvar på ett laboratorium har de ofta haft svårt att få tag i och bryta ner kemikalier som spridits i naturen. Därför har forskare börjat använda sig av växter och undersökt hur man kan få dem att effektivt sanera förorenad mark. Detta kallas fytosanering (eller fyto Remediering), och innebär 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.

Pesticiden metylparation

Organiska fosforföreningar är en grupp ämnen som ingår i många pesticider och höga halter av denna typ av ämnen har i många länder påträffats i naturen.

I en artikel beskriver en forskargrupp från Kina hur man med hjälp av en bakteriegen lyckades förbättra tobaksplantans förmåga att ta upp och bryta ner pesticiden metylparation. Forskargruppen hade sedan tidigare isolerat en bakteriestam (*Pseudomonas pseudoalcaligenes*) från jordar som förorenats med organiska fosforföreningar, och från denna bakterie isolerade man en gen som kodar för ett hydrolas. Genen fördes över till tobak och man undersökte sedan hur effektivt plantorna kunde ta upp och bryta ner metylparation.

De transgena tobaksplantorna och kontrollmaterial odlades i näringsmedium med tillsats av pesticiden, där de genmodifierade plantorna producerade mer skott och större rotmassa än kontrollmaterialet. Detta indikerade att den tillförda genen ökat tobakens förmåga att tåla metylparation. Efter 14 dagar mättes koncentrationerna av pesticiden i odlingsmedierna och i växtvävnad. Där de transgena plantorna vuxit hade halten av metylparation i snitt minskat med 99.6 %. Motsvarande siffra för den omodifierade tobaken var 27 %. När växtvävnad analyserades visade det sig att kontrollplantorna innehöll 163 gånger mer metylparation än de transgena plantorna, vilket tyder på att den tillförda genen ökat tobakens förmåga att bryta ner pesticiden.¹⁰²

Tungmetaller och arsenik

En annan grupp kinesiska forskare rapporterar att de genom att överuttrycka gener från vitlök och jäst lyckats öka backtravens förmåga att ackumulera och tolerera kadmium och arsenik.¹⁰³

Modellväxten backtrav har även två forskargrupper från Taiwan respektive Japan använt sig av när man överförde en gen som producerar ett kvicksilverbindande protein från bakterien *Bacillus megaterium*. Frön från omodifierad backtrav kunde inte gro på odlingsmedium som innehöll kvicksilverklorid, medan frön från modifierad backtrav grodde och tillväxte vid en halt av 12.5 µM kvicksilverklorid. För att undersöka om de transgena plantorna även skulle kunna användas vid fytosanering av andra tungmetaller, testades bly och kadmium. Tillväxten var även här betydligt bättre för de transgena plantorna, vilket enligt forskarna indikerar att den tillförda genen även har potential att öka växters tolerans mot andra tungmetaller än kvicksilver.¹⁰⁴

I Japan arbetar man även med andra typer av bakteriegen (polyfosfatkinaser) för att öka växters förmåga att rena förorenade jordar från tungmetaller.¹⁰⁵

Krukväxter som absorberar formaldehyd

Formaldehyd är en av huvudorsakerna till det s.k. "sick-house-syndrome", som yttrar sig i form av huvudvärk, yrsel och andra hälsoproblem. Genom att använda sig av gener som isolerats från metylotrifer (mikroorganismer som kan tillgodogöra sig reducerade enkolsföreningar), hoppas en grupp japanska forskare kunna utveckla krukväxter som kan absorbera den skadliga kemikalien.¹⁰⁶

Bakterier som detekterar miljöföroreningar

Genmodifierade bakterier har konstruerats som kan detektera mycket små mängder föroreningar av uran i vatten. I närvaro av uran bildar de ett protein, som sänder ut grönt ljus om det belyses med UV-ljus. För att se om det fanns uran i ett vattenprov med dessa bakterier räckte det med att lysa på provet med en handburen UV-lampa.¹⁰⁷ Forskarna arbetar nu med att justera bakterien så att den kan fungera om den sprutas direkt på förorenade områden.

Andra forskare har skapat en genmodifierad bakterie som byter färg när den träffar på arsenit, ett färgskifte som är synligt för blotta ögat 20 timmar efter det ämnet tillsatts bakterierna.¹⁰⁸ Författarna menar att denna bakterie kan användas för att undersöka om prover av grundvatten är förorenat med arsenit även utan tillgång till elektricitet.

Nya proteiner

Under många år har forskare förändrat generna för olika enzymer med målet att få fram enzymer som arbetar snabbare, effektivare eller vid önskade temperaturer. Nu rapporteras därtill för första gången att forskare lyckats designa ett helt nytt enzym, som utför en ny kemisk reaktion. Forskarna utgick från hur den kemikalie som skulle förändras av enzymet ser ut halvvägs genom den reaktionen. Man använde sedan datorer för att designa tänkbara ordningsföljder av proteinernas byggstenar, som skulle kunna linda ihop sig till en form som passade som hand i handske till denna. Man lät därpå genmodifierade mikroorganismer tillverka ett antal av dessa tänkbara proteiner, och hittade då några som verkligen fungerade.¹⁰⁹ Denna metod kan komma att få stor betydelse när det gäller att designa effektiva enzymer som kan fungera i helt andra sammanhang och miljöer än dagens och för att skapa nya enzymer som kan utföra olika reaktioner som inget idag känt enzym kan utföra.

Konstgjorda bakterier

Många forskare tror vidare att helt syntetiska bakterier kan erbjuda många fördelar. Inte minst skulle det göra det möjligt att byta ut enstaka ord i genernas språk. Därigenom skulle man kunna förhindra att gener fungerar om de skulle överföras från en genmodifierad bakterie till andra organismer, vilket man menar skulle minska riskerna med att släppa ut modifierade bakterier i naturen. Dessutom skulle det bli möjligt att foga in helt nya byggstenar i proteinerna, och få fram proteiner med egenskaper, som inte går att åstadkomma med dagens proteinbyggstenar. Som exempel kan nämnas läkemedelsproteiner som inte riskerar att brytas ner i mag-tarmkanalen och därför kan ges som tablett i stället för i spruta. Ett viktigt steg på vägen mot sådana syntetiska bakterier har tagits under året, då forskare från grunden tillverkat ett helt konstgjort genom av bakterien *Mycoplasma genitalium*.¹¹⁰

Dessa forskare arbetar nu med att lära sig föra in sådana syntetiska genom i bakterieceller som berövats sin naturliga arvs massa. Därefter kan de börja experimentera med olika modifieringar av genomet.

Virustålig julstjärna och mördarbakterier för termiter

Slutligen två nyheter som inte naturligt hör hemma i någon av denna rapportens avdelningar:

Viruset *Poinsettia mosaic virus* reducerar julstjärnans (*Euphorbia pulcherrima*) kommersiella värde genom att bl.a. orsaka deformerade blad och missformade och dåligt färgade höglblad (de röda bladen). Genom att föra in en del av en av virusets egna gener i julstjärnan har forskare verksamma i Norge och Kina utvecklat virusresistent julstjärnor.¹¹¹

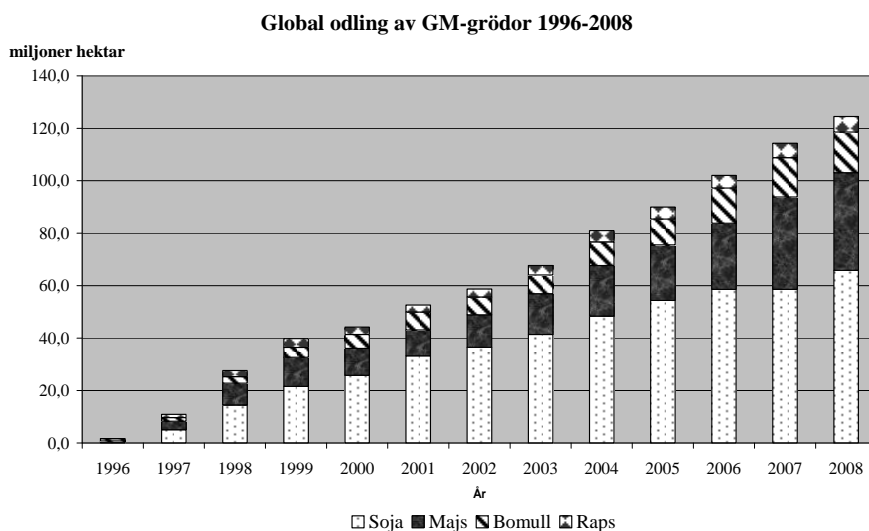
Forskare i Taiwan har skapat en genmodifierad bakterie, som kan användas för att bekämpa termiter. De har utgått från bakterier som finns i magen hos en lokal variant av termiter, och stoppat in gener som får bakterierna att tillverka proteiner som är giftiga för insekter. En månad efter att ha matats med sådana bakterier hade mer än 90 % av de testade termiterna dött. Forskarna påpekar i artikeln att denna metod även skulle kunna användas för att kontrollera många andra sociala skadeinsekter.¹¹²

1.4 Odlade arealer med genmodifierade grödor

Global odling

Under 2008 odlades genmodifierade grödor på 125 miljoner hektar världen över, en ökning med 10.7 miljoner hektar från föregående år. Siffran motsvarar ca 8 % av jordens odlingsbara areal.

Genmodifierad soja odlades på 70 % av den totala sojabönsarealen i världen. Motsvarande siffra för bomull var 46 %, majs 24 % och raps 20 %.



Antal lantbrukare som odlade genmodifierade grödor ökade från 12 miljoner 2007 till 13,3 miljoner lantbrukare 2008. Den största ökningen har skett i Indien där 1,2 miljoner fler lantbrukare odlade insektsresistent bomull under 2008 jämfört med 2007. Den insektsresistenta bomullen upptog under året 82 % av den totala bomullsarealen i Indien, en ökning med 16 % från föregående år.

Totalt odlades under 2008 genmodifierade grödor i 25 länder. De länder som tillkommit sedan 2007 är Burkina Faso, Egypten och Bolivia.¹¹³

De största arealerna återfinns i USA. Under 2008 var 80 % av den odlade majs i USA genmodifierad, vilket representerar en ökning med 7 % från föregående år. Den största ökningen har skett vad gäller sorter med fler än en ny egenskap tillförd. Odling av genmodifierad sojaböna har ökat med 1 % jämfört med 2007 och odlas nu på 92 % av den totala arealen med sojaböna i USA. I vissa stater är så mycket som 95 % av sojan genmodifierad. Arealerna med genmodifierad bomull har minskat något, från 87 till 86 %.¹¹⁴

Vid "Fujian Academy of Agricultural Sciences" i Kina har man under de senaste 10 åren, i fältförsök, testat genmodifierat ris (bl.a. med resistens mot "Rice Stem Borer"), och man väntar nu på att två transgena linjer ska bli godkända för kommersiell odling. Ris är en stapelgröda för de flesta av landets 1,3 miljarder innevånare, och den primära kalorikällan för mer än halva jordens befolkning. Kinas population förväntas ha ökat till 1,45 miljarder år 2020 och landet beräknas behöva öka sin spannmålsproduktion med cirka 25 %. Den kinesiska regeringen ser bioteknik som en del av lösningen på problemet och satsar stort på forskning och utveckling av genmodifierade grödor de närmaste 12 åren. Detta inkluderar en ansevärd summa på 3,7 miljarder amerikanska dollar från bl.a. regeringen.¹¹⁵

Odling av genmodifierade grödor i Europa

I Europa odlades under året 107 700 hektar med genmodifierade grödor, en minskning från föregående år, då 110 000 hektar upptogs av genmodifierad majs.¹¹⁶ Minskningen beror på att Frankrike (som 2007 odlade Bt-majs på 21 174 hektar) inte odlade några genmodifierade grödor under 2008.

De genmodifierade grödor som odlas inom EU är alla hybrider som bygger på MON 810, en majssort med inbyggd resistens mot majsrott (*Ostrinia nubilalis*). Totalt fanns vid årsskiftet 83 hybrider mellan MON 810 och konventionell majs på EU: s gemensamma sortlista.¹¹⁷ Den genmodifierade majs odlades under 2008 i Spanien, Tjeckien, Portugal, Tyskland, Slovakien, Rumänien och Polen.

Spanien har odlat genmodifierad majs i nio år och nu har Europeiska kommissionens "Joint Research Center", tillsammans med forskare från universitetet i Cordoba, jämfört lönsamheten mellan odling av den insektsresistenta *Bt*-majsen och konventionell majs. Man utgick från data som gällde skörd, inkomst av skörd, kostnader i samband med bekämpning av majsrotten (insekticider) och kostnader för utsäde. Data inhämtades från tre odlingssäsonger i tre olika områden i Spanien. I samtliga områden var det mer ekonomiskt lönsamt att odla *Bt*-majs jämfört med konventionell majs. Lönsamhetsökningen varierade dock kraftigt mellan de olika områdena från 3.17 till 122 Euro/hektar. Kostnaderna för bekämpningsmedel och utsädeskostnaderna var de två variabler där man fann signifikant skillnad mellan lantbrukare som odlade *Bt*-majs respektive konventionell majs. Utsädet var dyrare när det gällde *Bt*-majs i jämförelse med konventionell majs, medan kostnaderna för bekämpningsmedel var lägre i de fall *Bt*-majs odlades. I snitt besprutas den konventionella majsen med insekticider 0.86 gånger/år, medan *Bt*-majsen besprutas 0.32 gånger/år. 70 % av de lantbrukare som odlade *Bt*-majs använde inga kemikalier. Motsvarande procentsats för dem som odlade konventionell majs var 42 %.¹¹⁸

I Sverige odlas inga genmodifierade grödor kommersiellt, men ett antal fältförsök har genomförts under året, bl.a. med bladmögelresistent potatis, virusresistent sockerbeta, äppel- och pärongrundstammar med förbättrad rotningsförmåga och raps med ändrad oljesammansättning.¹¹⁹

1.5 Potentiella risker vid odling av genmodifierade växter

Det som i första hand diskuteras vad gäller potentiellt negativa effekter på miljön i samband med odling av genmodifierade växter är följande. Risken för genspridning via pollen eller frön, utveckling av herbicidtoleranta ogräs, negativ påverkan på s.k. icke-målorganismer (andra organismer än dem man vill bekämpa) och utveckling av resistens mot cry-proteiner (de proteiner som gör GM-grödor insektsresistenta) i populationer av skadeinsekter.

Genspridning

Hybridisering mellan transgen raps och dess vilda släkting åkerkål

Det ligger i geners natur att sprida sig och att odlade grödor, via sitt pollen, har möjlighet att befrukta 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, med hjälp av molekylära metoder, 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. 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 åkerkålels arvs massa.¹²⁰

Ny metod för att förhindra genspridning från transgena växter

Australiensiska forskare har utvecklat en metod för att förhindra att frön utvecklas, om en transgen gröda pollinerar en icke-transgen av samma art eller en vild släkting. Tekniken, som bygger på en kombination av s.k. "imprinting" och RNA interferens (RNAi), är ännu så länge bara på försöksstadiet och har endast testats i modellväxten backtrav.

I en diploid växt finns två kopior av varje kromosom och därmed två kopior av varje gen (alleler). De två allelerna påverkar samma egenskap men behöver inte vara identiska. Den ena allelen kan t.ex. leda till röd blomfärg och den andra allelen till vita blommor. I de

flesta fall produceras protein från båda kopiorna av genen. I några fall produceras dock protein endast från den ena allelen beroende på om den ärvt från ägget eller pollenet. Detta kallas "imprinting". RNA interferens (RNAi) är en naturlig mekanism i växter, djur och människor som reglerar genaktiviteten. Via RNAi hämmas specifika gener så att inget eller mycket lite protein bildas.

De gener man tänkt sig tillföra är dels en fröletal gen (letal=dödlig), dels en gen som är designad för att tysta denna gen. Man har ännu så länge inte identifierat någon lämplig fröletal-gen, men kunnat konstatera att systemet fungerar genom att man tillförde en gen som färgar vävnaden blå när den uttrycks. Den "fröletala genen" uttrycks 48 timmar efter pollinering om den sitter på en kromosom som kommer från pollenet. Sitter den på en kromosom som härstammar från ägget uttrycks den både före och efter befruktningen. Den gen som har till uppgift att via RNAi hämma den fröletala genen uttrycks i ägget under hela embryoutvecklingen, men, på grund av "imprinting", inte alls i pollenet.

När en transgen planta pollinerar en icke-transgen är det tänkt att den fröletala genen ska slå på och resultera i att inga frön överlever. Om däremot den transgena plantan pollinerar en annan transgen eller det sker en självbefruktning kommer genen som uttrycks i ägget att tysta den fröletala genen i pollenet och fröet utvecklas normalt.¹²¹

Rapsfrön finns kvar i marken 10 år efter odling

Svenska och danska forskare har studerat förekomst av volontärplantor i åkrar där genmodifierad herbicidtolerant raps (*Brassica napus*) tidigare försöksodlats. Tio år efter det att den genmodifierade rapsen odlats samlades volontärplantor in och av 38 plantor visade sig 15 vara herbicidtoleranta. Tidigare studier har visat att rapsfrön kan finnas kvar på fältet i upp till åtta år efter det att den odlats och med teoretiska modeller har man beräknat att rapsfrön kan överleva mer än tio år. Nu har man alltså visat att den teoretiska modellen stämmer.¹²²

Inseksresistenta gröders påverkan på icke-målorganismer

Genmodifierade, inseksresistenta grödor som producerar cry-proteiner odlas i många länder och arealerna ökar stadigt. De gener som uttrycker dessa proteiner är isolerade från jordbakterien *Bacillus thuringensis*, och de grödor som tillförts en eller flera cry-gener kallas därför *Bt*-grödor.

Många insekter har en viktig uppgift i ekosystemen som pollinatörer, nedbrytare och för biologisk kontroll av andra insekter. Liksom vid användning av andra växtskyddsprodukter finns risken för negativa effekter på s.k. icke-målorganismer vid odling av *Bt*-grödor. Dessa organismer kan påverkas genom att de själva äter av grödan, genom att livnära sig på insekter som äter av grödan eller genom att de lever som parasiter på organismer som utsätts för cry-proteinet.

Bakterien *B. thuringensis* producerar olika typer av cry-proteiner som är riktade mot olika grupper (ordningar) av insekter. De inseksresistenta GM-grödor som idag odlas har inbyggd resistens mot insekter inom ordningen Lepidoptera (t.ex. fjärilar och malar) och/eller insekter inom ordningen Coleoptera (skalbaggar). De potentiellt negativa effekterna av dessa inseksresistenta grödor på insekter inom andra ordningar har undersökts i ett antal studier som publicerats under året.

Bin

Ett forskarlag från USA har genomfört en meta-analys av 25 studier där andra forskare, oberoende av varandra, studerat cry-proteinernas påverkan på honungsbiet (*Apis mellifera*, Hymenoptera-steklar). Analysen visade att de cry-proteiner som produceras av *Bt*-grödor inte har någon negativ inverkan på honungsbin. Detta gällde, enligt forskarna, både grödor som är resistenta mot insekter inom ordningen Coleoptera och grödor som är resistenta mot insekter inom ordningen Lepidoptera.¹²³

Humlor

Humlor är en viktig grupp pollinatörer som kan utsättas för växtskyddsprodukter, inklusive de insekticider som produceras av de insektsresistenta, genmodifierade grödorna (GM-grödor). För att undersöka hur proteiner med insekticideffekt påverkar mörk jordhumla (*Bombus terrestris*, Hymenoptera-steklar) matades humlor med en sockerlösning som innehöll tre olika typer av proteiner med insekticidegenskaper, Cry1Ab (ett Bt-protein), SBTI (trypsininhibitor från sojaböna) respektive GNA (lectin från snödroppe, *Galanthus nivalis*). Cry-proteinet påverkade inte humlorna, medan SBTI, och speciellt GNA inverkar negativt på humlornas överlevnad och reducerade antalet avkommor. Samtliga insektsresistenta GM-grödorna som för närvarande odlas kommersiellt innehåller någon form av cry-protein.¹²⁴

Guldögonsländor

En annan vanlig pollinatör i majsält är guldögonsländan (*Chrysoperla carnea*, Neuroptera-nätvingar). För att undersöka hur cry-proteiner påverkar insekten, matades vuxna sländor med pollen från två sorters Bt-majs (MON 88017 och Bt176) som innehåller två olika cry-protein (för bekämpning av insekter inom ordningen Coleoptera respektive Lepidoptera). Som jämförelsematerial användes icke-genmodifierad majs. Inga skillnader kunde påvisas vad gäller överlevnad, fruktbarhet, fertilitet eller vikt mellan de individer som matades med Bt-pollen och de individer som fick icke-transgent pollen.¹²⁵

Ängsskinnbaggar

I Europa odlas majs som genmodifierats för att motstå angrepp från majsmott (*Ostrinia nubilalis*). En annan skadegörare på majs, majsrotbaggen (*Diabrotica virgifera*), påträffades för första gången i Europa för cirka 15 år sedan. Denna insekt tillhör ordningen Coleoptera och kommersiella sorter som är resistenta mot *Diabrotica* spp., odlas i bl.a. USA.

När det gäller odling av majs är ängsskinnbaggar (Heteroptera: Miridae) en viktig grupp av icke-målorganismer. De är vanliga, rikligt förekommande och exponeras för de cry-proteiner som Bt-grödorna producerar. En grupp tyska forskare har undersökt hur den *Diabrotica*-resistenta majsen MON 88017 (som producerar proteinet Cry3Bb1) och tre konventionella majssorter påverkar denna grupp av insekter. Experimentet utfördes under tre odlingssäsonger. Fem släkter inom familjen ängsskinnbaggar återfanns i fälten, och den vanligast förekommande arten var *Trigonotylus caelestialium*. Beroende på år, fångades mellan 531 och 1614 individer av denna art in under experimentperioden.

Inga skillnader i mängden ängsskinnbaggar kunde påvisas vid odling av MON 88017 jämfört med odling av dess icke-transgena motsvarighet. Däremot fann man skillnader i förekomst av ängsskinnbaggar i fält beroende på vilken konventionell majssort som odlades. Det faktum att mängden icke-målorganismer tycks variera beroende på vilken sort som odlas (oberoende av om sorten är genmodifierad eller inte), menar forskarna är viktigt att ha i åtanke när man gör en miljöriskbedömning.¹²⁶

Parasitsteklar

Studier kring de insektsresistenta Bt-grödornas effekt på icke-målorganismer har i de flesta fall fokuserat på växtätande insekter och de rovinsekter som livnär sig på växtätarna. Endast i ett fåtal studier har man undersökt hur parasiter påverkas av värddjurets intag av växtmaterial från dessa grödor. Rovinsekter är vanligtvis generalister som livnär sig på en mängd olika insektsarter, medan parasiter i de flesta fall utvecklas i ett enda värddjur.

De senaste 50 åren har kålmalen (*Plutella xylostella*) blivit en av de mest svårbekämpade skadeinsekterna i kålgrödor, mycket på grund av att malen på många håll i världen utvecklats resistens mot ett flertal olika insektsbekämpningsmedel. Det har även rapporterats om resistensutveckling mot cry-protein, på grund av att man besprutat med Bt-produkter.

Parasitstekeln, *Diadegma insulare* (Hymenoptera), är kålmalens viktigaste naturliga fiende i Nordamerika, medan dess släkting, *Diadegma semiclausum*, dominerar i andra delar av världen. Vuxna parasiter lägger sina ägg i kålmalslarven, som så småningom dör.

Forskare från USA har studerat hur parasitstekeln påverkas av att den via sitt värdjur, får i sig aktivt cry-protein.

För att separera effekten av cry-proteinet och de andra undersökta insekticidernas påverkan på parasitstekeln, från dess påverkan på kålmalen, använde man sig av fyra olika stammar av malar med följande egenskaper; 1) resistent mot cry-protein 2) resistent mot den organiska insekticiden Spinosad (från bakterien *Saccharopolyspora spinosa*) 3) resistent mot de konventionella insekticiderna Indoxacarb, Cyhalotrin och Cypermetrin) 4) känslig för både cry-protein och de konventionella och organiska insekticiderna.¹²⁷

De kålmalslarver som åt av växtmaterial som besprutats med konventionella respektive organiska insekticider (som de var resistenta mot) överlevde och utvecklades till vuxna malar, medan parasiten dödades av de insekticider larven fick i sig via födan. När cry-protein-resistenta larver föddes upp på växtmaterial som sprutats med cry-protein eller *Bt*-broccoli (som producerar cry-protein) påverkades inte parasiten, vilket ledde till att kålmalslarverna dog i samband med att parasiten utvecklades från larv till adult (vuxen) stekel.¹²⁷

Nyckelpigor

Nyckelpigan *Stethorus punctillum* (Coleoptera) är en av de rikligast förekommande predatorerna i majsält i Spanien. För att undersöka hur nyckelpigan påverkas av insektsresistenta *Bt*-grödor (med inbyggd resistens mot insekter inom ordningen Lepidoptera) placerade man bl.a. nyckelpigorna i boxar med blad från två sorters genmodifierad majs (*Bt*176 respektive MON 810). Spinnkvalster är bytesdjur för nyckelpigan och majsbladen infekterades av den anledningen med växthusspinnkvalster (*Tetranychus urticae*). Man samlade även in och undersökte majsblad, spinnkvalster och nyckelpigor från kommersiella odlingar av *Bt*-majsen MON 810. Cry-proteinet kunde detekteras i både nyckelpigorna och spinnkvalstren. Man fann dock inga negativa effekter på tillväxt och utveckling hos vare sig predatorm eller bytesdjuret.¹²⁸

Marklevande organismer

Det insektsgift (cry-protein) som *Bt*-grödorna producerar frigörs till marken via nedbrutet växtmaterial, utsöndring från grödans rötter och via pollen.

Forskare i USA har under fyra odlingsår studerat hur dessa proteiner påverkar de marklevande mikroorganismerna. Tre majssorter som är resistenta mot majsrott (*Ostrinia nubilalis*) och en majssort som är resistent mot majsrotbaggar (*Diabrotica* spp.) samt kontrollmaterial ingick i studien. Vid en jämförelse mellan de insektsresistenta majssorterna och kontrollmaterialet fann man inga statistiskt signifikanta skillnader i antal olika grupper av mikroorganismer i marken, aktivitet hos ett antal enzymer som undersöktes eller skillnader i pH-värdet i marken. Antal och typer av mikroorganismer varierade beroende på säsong och på vilken majssort som odlades, men dessa variationer var inte relaterade till närvaron av cry-protein i marken. Proteinet Cry1Ab, som produceras av majssorterna *Bt*11 och MON 810, detekterades i de flesta jordar under de fyra år som studien pågick, medan Cry3Bb1-proteinet inte kunde detekteras i jordar där *Bt*-majsen MON 863 odlades.¹²⁹

Under året publicerades en översiktsartikel där två forskare från laboratoriet för mikrobiologisk ekologi vid New Yorks universitet gått igen ett stort antal artiklar som publicerats under de senaste åren. I artikeln analyserades och syntetiserades data från studier om *Bt*-grödors påverkan på marklevande organismer som mikroorganismer, hoppstjärtar, kvalster och olika typer av maskar. De slutsatser forskarna drar är att *Bt*-grödors påverkan på marklevande organismer har undersökts ingående världen över under de senaste elva åren, och att det därmed finns en betydande mängd information om miljöeffekterna när det gäller denna typ av grödor. De vetenskapliga data som presenterats har, enligt forskarna, inte kunnat visa på några bestående negativa effekter. Vidare pekar man på att andra parametrar som bl.a. jordtyp, pH-värde, temperatur och växtsort spelar en betydande roll vad gäller markens ekosystem.

Författarna menar att det nu finns tillräckligt med vetenskaplig dokumentation när det gäller *Bt*-grödors påverkan på marklevande organismer och att tid och pengar i stället

borde läggas på andra typer av genetiskt modifierade växter som t.ex. växter som producerar industriella eller farmaceutiska produkter.¹³⁰

Att författarna till de artiklar som refereras till angående icke-målorganismer inte kunnat påvisa några negativa effekter betyder dock inte att det kan uteslutas att andra arter än de undersökta kan påverkas.

Resistens mot cry-protein i populationer av majsknöfly

Det finns alltid en risk för att en insektspopulation utvecklar resistens mot de medel människan använder för att bekämpa skadeinsekter. Man känner idag till drygt 500 arter av insekter som utvecklat resistens mot en eller flera typer av insekticider.

In en artikel som publicerades under 2008 har forskare visat på resistensutveckling mot cry-protein i populationer av majsknöfly (*Helicoverpa Zea*). Forskargruppen har analyserat drygt tio års övervakningsdata, och dragit slutsatsen att frekvensen av resistensallelen ökat i ett antal populationer av majsknöfly. Den observerade resistensutvecklingen har dock ännu så länge inte orsakat några utbredda problem. Övriga undersökta populationer av fem större skadegörare i Australien, Kina, Spanien och USA uppvisade inga tecken på resistensutveckling.

Forskarna påpekar att den hållbara resistens som den första generationens *Bt*-grödor uppvisat har överträffat mångas förväntningar, och att de kunskaper som erhålls genom systematisk analys av övervakningsdata från de första tio årens odling kan bidra till att minimera riskerna och maximera fördelarna med de insektsresistenta grödorna.¹³¹

Studien har dock kritiserats av andra entomologer (insektsexperter) som menar att man ska var försiktig med att dra slutsatser utifrån laboratoriedata, speciellt när det är fråga om mycket komplexa och variabla data.¹³²

Förekomst av antibiotikaresistenta bakterier i jorden

Att studera förekomst och mångfald av antibiotikaresistensgener i jordbakterier och dessa geners möjligheter att överföras horisontellt (överföring av genetiskt material till annan än avkomman), är nödvändigt för att kunna uppskatta sannolikheten för ekologiska (och möjligtvis kliniska) konsekvenser av en eventuell överföring av gener från transgena växter till jordbakterier.

Franska och schweiziska forskare har i ett samarbetsprojekt undersökt förekomsten av antibiotikaresistensgenen *bla* (som ger resistens mot antibiotikan ampicillin) i jordbakterier. Man har även studerat den potentiella påverkan odling av den insektsresistenta majsen Bt176 (som innehåller *bla*-genen) har på utbredningen av resistensgener. *bla*-genen i Bt176 är kopplad till en bakteriell startsekvens, något som skulle underlätta produktionen av protein från genen vid en eventuell horisontell genöverföring.

Analyserna utfördes på jordprover från fält där Bt176 odlats 10 år i rad och ett intilliggande fält där konventionell majs odlats under lika lång tid. Dessutom togs jordprover från en obrukad grässtopp i närheten.

Det totala antalet odlingsbara bakterier skilde sig inte statistiskt åt mellan de tre olika jordarna. Man fann dock signifikanta skillnader mellan odlad jord och jord som samlats in från den obrukade marken med avseende på nivån av resistenta bakterier. I prover från jordar där Bt176 odlats återfanns mellan 0.4 - 6.5 % ampicillin-resistenta bakterier. Motsvarande siffror för jordar där konventionell majs odlats var mellan 5.5 % och 8.0 %. I jorden som samlats in från grässtöppen var mängden ampicillin-resistenta bakterier avsevärt högre, 54.4 % - 69.6 %.

Forskarna kunde inte hitta några bevis för att gener från Bt176 överförts till bakterier, och man menar att om detta trots allt skett (även om det inte kunde detekteras), så verkar det i alla fall inte få några konsekvenser för bakteriesamhällets struktur. Den slutsats forskarna drar av sina experiment är att sannolikheten för att antibiotika-resistensgener i transgena växter skulle innebära någon risk i detta sammanhang är nära noll.¹³³

2. Gentester, genterapi och stamceller

2.1 Gentester

I USA antogs i början av 2008 "The Genetic Information Non-discrimination Act". I den förbjuds arbetsgivare och försäkringsbolag att använda genetisk information till människors nackdel då de fattar beslut om anställningar, avsked, befordran, beviljande av försäkringar och prissättning. Beslutet hälsades med glädje av både människorättsorganisationer och de företag som säljer gentester.¹³⁴ Beslutet följdes av en explosion av nya kommersiellt tillgängliga gentester.

Tester för att välja och dosera medicin

Flera företag har under året börjat sälja gentester med vilka man kan spåra de cancerpatienter, som svarar på behandling med moderna cancermediciner. Dessa består av antikroppar mot ett protein (kallat EGF-receptorn eller HER2) på cancercellernas yta.¹³⁵ Både i USA och i Europa krävs nu ett sådant test för att läkare ska kunna skriva ut läkemedlet mot tjocktarmscancer (där det är helt verkningslöst för runt en tredjedel av patienterna).¹³⁶ Samma typ av test finns även för ett liknande medel mot bröstcancer.¹³⁷

Ett nytt läkemedel mot HIV får i USA likaledes bara användas tillsammans med ett gentest, dock inte ett test av patientens gener utan av virusets: Läkemedlet hindrar viruset från att gripa tag i det protein som viruset använder som "handtag" för att klättra in i cellen. Testet används för att hitta de patienter som drabbats av en ovanlig variant av viruset, som använder ett annat protein som "handtag".¹³⁸

En rad ytterligare tester av enstaka gener säljs som kan (eller påstås kunna) ge hjälp för att välja eller dosera läkemedel och flertalet av dessa har börjat säljas under 2008.¹³⁹ Exempelvis finns för patienter som behandlas med det immunosuppressiva medlet imuran (vid autoimmuna sjukdomar eller efter transplantationer), ett test av en gen som visar hur mycket man bildar av det enzym som bryter ner läkemedlet. Liknande tester, som kan ge vägledning för både val av läkemedel och dosering, finns för flera cellgifter, ett läkemedel mot svampinfektioner, den vanligaste sortens läkemedel mot depression, en medicin som används vid ADHD och ett läkemedel som hindrar blodet från att koagulera. Inför behandling med en bromsmedicin mot AIDS kan man vidare testa en gen, som ger hög risk för att kroppens immunförsvar ska reagera så kraftigt mot läkemedlet att patienten tar skada.

Läkemedels- och bioteknikföretag rapporteras vidare vara väg att utveckla ytterligare ett antal liknande tester.¹⁴⁰ Som exempel kan nämnas ett test som visar hur stor effekt statiner har mot blodfetter hos just den person som testas och tester som på en gång visar hur bra kroppen är på att bryta ner en lång rad olika läkemedel, från betablockerare över epilepsimedicin till antiinflammatoriska läkemedel och medel mot oregelbunden hjärtverksamhet.

Därtill har ett stort antal vetenskapliga upptäckter rapporterats under 2008, som möjligen i framtiden skulle kunna användas för att designa denna typ av tester. Bland annat har man hittat två gener som påverkar hur effektiva statiner är på att sänka blodfetter och hindra hjärtinfarkt,^{141, 142} och en gen som påverkar risken för att läkemedlet ska ge muskelskador som biverkning.¹⁴³ Vidare har tre gener upptäckts som påverkar effektiviteten hos ett läkemedel mot schizofreni,^{144, 145, 146} och en gen som påverkar responsen på starka smärtstillande medel.¹⁴⁷ Man har även hittat en gen som påverkar chansen att sluta röka med hjälp av nikotinplåster och -tuggummi,¹⁴⁸ och en gen som påverkar sannolikheten att lyckas gå ner i vikt genom att banta.¹⁴⁹

Redan tidigare har det dessutom sålts tester, som analyserar hur mycket en rad olika gener används i celler från en bröstcercertumör. Dessa analyser har använts för att förutsäga hur aggressiv tumören är och därmed hur stort behovet är av att komplettera operation med en obehaglig cellgiftsbehandling.¹⁵⁰ Flera studier har under året publicerats där man hittat motsvarande typer av avtryck i genuttrycket hos lungcercerceller, som kan ge en uppfattning om hur aggressiv tumören är.^{151, 152}

Tester av riskgener

Vidare har under året lanserats en rad tester av gener, som påverkar sannolikheten att drabbas av olika sjukdomar. Till exempel började man via internet sälja ett test av den så kallade APOE-genen, där en olycklig genvariant kan ge 3-15 gånger högre risk för Alzheimers sjukdom. Genom att skicka in ett enkelt salivprov och betala 399 amerikanska dollar kunde vem som helst som så önskade få genen testad.¹⁵³ Detta stoppades dock efter några månader, då det företag som hade patenträttigheterna för gentestet ansåg sig bara ha licenserat ut rätten att testa genen hos personer som redan börjat uppvisa symptom på sjukdomen, då testet skulle kunna hjälpa läkaren att avgöra sannolikheten för att patienten verkligen var på väg att drabbas av Alzheimer.¹⁵⁴

Ett annat test som börjat marknadsföras under året riktar sig direkt till människor som diagnostiserats för depression, men som misstänker att de egentligen lider av bipolär sjukdom (som har överlappande symptom, är mycket ovanligare och bör medicineras på annat sätt.) Ursprungligen testades en gen,¹⁵⁵ vid årsskiftet 2008/09 två olika gener,¹⁵⁶ där olyckliga varianter ger tre gånger högre risk än normalt för sjukdomen. Dock är det bara var tionde av dem som lider av bipolär sjukdom som har någon av dessa genvarianter, så sannolikheten för att de pengar man betalar för testet ska ge meningsfull information är begränsad.

Parallellt med tester av enstaka gener har det isländska företaget deCode Genetics lanserat en rad tester av grupper av gener, som tillsammans påverkar risken för en viss sjukdom. I oktober lanserades exempelvis ett test som kostar 1625 amerikanska dollar och som analyserar sju olika gener där olika varianter av dessa gener påverkar risken för bröstcancer.¹⁵⁷ Ett annat företag, Navigenics, har satt ihop ett paket av tester, som sedan april 2008 marknadsförs mot privatpersoner. För 2000 amerikanska dollar testas bortåt hundra olika ställen i genomet, där olika genvarianter påverkar risken för 18 olika sjukdomar, bl.a. Alzheimers sjukdom, diabetes och hjärtattack.¹⁵⁸

Under året har ett nybildat svenskt företag meddelat att det avser börja sälja liknande tester.¹⁵⁹ I Sverige föreskriver dock lagen om genetisk integritet att gentester som utgör eller är del av en hälsoundersökning bara får utföras efter tillstånd från Socialstyrelsen (som bland annat ska beakta frågan om den information testet ger kan öka möjligheten att förebygga eller bota en sjukdom). Det är oklart om de typer av tester som många företag i USA idag erbjuder täcks av denna formulering. Klart är i alla fall att svensk lag inte hindrar människor som bor i Sverige att köpa tester i andra länder via internet.

Debatt om tester av riskgener

En rad invändningar har rests mot den snabba expansionen av tester för gener som påverkar risken för sjukdomar. För det första påpekas att man i de allra flesta fall bara känner till en liten andel av de gener och genvarianter som påverkar risken för de olika sjukdomarna, och att dessa varianter både är vanliga (finns hos mer än 5 % av befolkningarna) och har små effekter (ofta bara 20 % ökad eller minskad risk för sjukdomen ifråga).¹⁶⁰

Detta innebär att man även om många gener testas, bara fångar upp en liten del av den undersöktes ärftliga risk att drabbas av sjukdomen, och att effekten av de många olika vanliga genvarianterna ofta tar ut varandra. Så fick exempelvis en av de första kunderna (vid namn Terri Drotos) som använde Navigenics test veta att hennes ärftliga risk för att någon gång under livet drabbas av fetma var förhöjd från det normala 32 % till 34 %.¹⁶¹ Även i de sällsynta fall då någon som utför deCodes test av riskgener för bröstcancer verkligen visar sig ha högriskvarianter på de flesta undersökta ställen i genomet har man

räknat ut att detta inte ger läkaren mer kunskap om patientens risk för att drabbas av sjukdomen än informationen att någon släkting drabbats.¹⁶²

För det andra ifrågasätts lämpligheten av att testa gener som påverkar risken för sjukdomar så länge läkarna inte har några goda råd att ge patienter med en förhöjd risk.¹⁶³ Man menar att det är en sak med tester för gener, likt dem som ger kraftigt höjd risk för bröstcancer (BRCA1 och 2), där unga kvinnor som fått veta att de har olyckliga gener kan överväga att operera bort bröstet och ersätta med implantat. Om någon däremot får veta att han/hon har APOE-gener som ger 15 gångers ökad risk för Alzheimer, är det enda en läkare kan råda patienten att vänta och se. Många läkare menar att det kan vara en källa till stress och därmed ohälsa om människor på detta sätt får en massa information som de inte vet hur de ska omsätta till handling.

För det tredje diskuteras vilka förutsättningar människor har att förstå innebörden i testsvaren. Testerna visar sannolikheter eller förändringar av sannolikheter, och det anses att dessa begrepp är svårgripbara för många: Inser man att innebörden av en "tre gånger ökad risk" för en sjukdom kan vara att risken är en på trettio i stället för en på hundra? Att "20 % ökad risk" för en sjukdom kan innebära att risken är 6 % istället för 5 %? Riskerar testerna att oroa människor i onödan?¹⁶⁴

Å andra sidan påpekas att det vore fel att hindra människor från att skaffa sig den kunskap om sig själva som de önskar, och en del debattörer hävdar att kritikerna underskattar människors förmåga att tillgodogöra sig och förstå information. Dessutom påpekas att möjligheten att beställa gentester direkt från små företag lägger mer makt i de enskilda människornas händer och ger mindre makt till deras läkare, till stora sjukvårdssystem och till de försäkringsbolag, arbetsgivare och andra, som skulle kunna ha intresse av att samla in uppgifter om resultatet av gentesterna. Möjligheten att via internet beställa ett gentest utan att behöva fråga någon om lov och utan att behöva berätta för någon om resultatet ställer helt enkelt frågorna om genetisk integritet och diskriminering i ett helt nytt ljus.¹⁶⁵

Tester av diskutabel kvalitet

Ett problem i sammanhanget är att det på internet, förutom sådana tester som diskuteras ovan, vimlar av erbjudanden om gentester som står på diskutabel eller obefintlig vetenskaplig grund. Under året har till exempel en genomgång av gentester som erbjuds via nätet för att skapa personaliserade kostråd publicerats. Vart och ett av de sju företag som undersöktes testade minst 69 olika varianter av åtminstone 56 olika gener. Av 160 sådana varianter som företagen testade visade det sig att det bara i 60 fall publicerats statistiskt signifikanta kopplingar mellan genvariant och risk för någon sjukdom, där även kosten spelar roll. I de fall en koppling fanns, var den i de flesta fall svag.¹⁶⁶

Tester av icke-sjukdomsgener

Under året visade en svensk forskargrupp ett litet men signifikant samband mellan å ena sidan tillfredsställelse i äktenskapet och å andra sidan vilken variant mannen hade av genen för ett protein som tar emot ett signalämne (vasopressin) i nervsystemet.¹⁶⁷ Eftersom andra olikheter i denna gen visat sig vara den avgörande skillnaden mellan monogama präriesorkar och polygama åkersorkar,¹⁶⁸ väckte upptäckten stor uppmärksamhet. Inom ett par månader efter det att upptäckten publicerats lanserade ett amerikanskt företag ett test av genen. För 99 amerikanska dollar kan man nu ta reda på vilken variant av genen man själv eller ens partner har.¹⁶⁹

Sekvensbestämna människors hela arvsmassa

Under året har teknikerna för att snabbt sekvensbestämna DNA gått framåt, och ytterligare ett antal individer har fått hela sin arvsmassa sekvensbestämd. Då sekvensen under 2007 presenterades för genforskningens "enfant terrible" Craig Venter hade sekvensbestämningen kostat tiotals miljoner dollar.¹⁷⁰ När den kompletta sekvensen under 2008 presenterades för James Watson (den ene upptäckaren av DNA-molekylens struktur) hade en ny teknik använts, som gjorde det möjligt att utföra arbetet på några veckor till

en kostnad av 1.5 miljoner amerikanska dollar.¹⁷¹ Senare under 2008 presenterades den kompletta sekvensen från en han-kines¹⁷² (Yang Huanming, chef för Beijing Genome Institute),¹⁷³ och en man från Yorubafolket i Nigeria.¹⁷⁴ Vardera av dessa sekvensbestämningar kostade betydligt mindre än 500 000 amerikanska dollar.¹⁷⁵

När en rad offentliga forskningsinstitut och stiftelser från USA, Europa och Kina under året lanserat ett projekt för att sekvensbestämma genomet hos tusen personer från alla världsdelar räknar man med att de totala kostnaderna, inklusive administration, samordning etc. ska hamna på mindre än 50 000 amerikanska dollar per person.¹⁷⁶ Ett företag i Kalifornien avslöjade under 2008 sina planer på att bygga en maskin som skulle kunna sekvensbestämma en hel människas arvs massa på tio minuter.¹⁷⁷ Och forskare i Sverige har under året presenterat en ny teknik för att automatiserat, välja ut och sekvensbestämma bara de ställen i en människas genom där det finns skillnader mot den referenssekvens som ligger utlagd på nätet. Något som också skulle öka hastigheten och minska kostnaderna för sekvensbestämning av människors hela genom.¹⁷⁸

Fortsätter utvecklingen i samma takt dröjer det antagligen bara ett par år innan priset för att sekvensbestämma en människas genom hamnar under 10 000 kronor, och alltså skulle kunna vara ett fullt realistiskt redskap inom den normala sjuk- och hälsovården. Dessa möjligheter reser en rad frågor, både kring resursfördelning och kring genetisk integritet, som skulle kunna vinna på att diskuteras offentligt i förväg.

Foster- och embryodiagnos

För att avgöra om ett foster har Downs syndrom eller andra kromosomrubbingar har man länge varit tvungen att ta ut celler från moderkakan eller fostervattnet och räkna kromosomerna. Nu har emellertid en teknik utvecklats, där man i stället kan göra en enkel DNA-analys på moderns blod. Man sekvensbestämmer då en mängd lösa DNA-bitar, som kommit ut från celler i fostret och analyserar relationen mellan mängden sådant DNA på olika ställen på olika kromosomer. Under 2008 har en sådan metod rapporterats, som med hög grad av säkerhet lyckats upptäcka både Downs syndrom och andra kromosomrubbingar i blod från 14:e graviditetsveckan.¹⁷⁹

Vid konstgjord befruktning används vid många kliniker i USA s.k. DNA-chips för att undersöka om det finns kromosomrubbingar i de olika embryon som skapats innan man väljer vilket som ska planteras in. Dessa har marknadsförts som ett sätt att öka sannolikheten för att provrörsbefruktningen ska lyckas, men en analys som publicerades under året av en rad tidigare studier visar att någon sådan effekt inte finns.¹⁸⁰

En producent som säljer denna typ av chips till fertilitetskliniker runt om i USA har på chipset lagt till tester av en rad gener för klassiska ärftliga sjukdomar. Många av de chips som används skulle också, om de avlästes på ett annat sätt, kunna ge information om en rad gener som påverkar sannolikheten för olika sjukdomar.¹⁸¹ Klyftan vidgas alltså mellan vad som är möjligt att göra i USA och situationen i Sverige, där embryodiagnos bara accepteras i de fall föräldrarna har skäl att frukta en obotlig dödlig sjukdom eller vill välja transplantationsantigener till ett kommande barn som därigenom skulle kunna donera benmärg till ett svårt sjukt syskon.

DNA-tester i hälso-och hygienvård

DNA-tester spelar sedan årtionden en stor roll i hälsovård och hygienarbete för att identifiera och spåra olika bakterier och virus. Även om analysmetoder för de flesta viktiga sjukdomsalstrare sedan länge är etablerade, rapporteras ständigt om nya förfinade DNA-baserade analyser. Exempelvis har svenska forskare vid Livsmedelsverket presenterat nya DNA-baserade analysmetoder för magsjukebakterierna *Yersinia pseudotuberculosis*¹⁸² och *Yersinia enterocolitica*¹⁸³.

Från andra håll har man rapporterat om nya metoder att upptäcka en viss variant av tarmbakterien *E. coli* i vatten,¹⁸⁴ hitta parasiten *Cyclospora cayetanensis* i ostron,¹⁸⁵ kvantifiera mängden av olika stammar av bakterien *Vibrio vulnificus* i ostron och vatten¹⁸⁶ och avslöja källan till kampylobakter som tagit sig in i kycklingbesättningar.¹⁸⁷

DNA-teknik har också använts för att designa ett snabbt, billigt och relativt säkert test av papillomavirus (som kan orsaka livmoderscancer). Detta test behöver inte samma infrastruktur och utrustning som klassiska papillomavirusanalyser och kan därför användas i fattiga regioner. Tekniken har testats på 2400 kvinnor i Kina.¹⁸⁸

En rad konkreta fynd från DNA-analyser har rapporterats. Till exempel har man hos fiskmåsar i portugisiska naturreservat upptäckt att deras tarmbakterier ofta bär på stora DNA-regioner med en rad gener som gör dem resistenta mot olika typer av antibiotika.¹⁸⁹ När man hittat antraxbakterier på olika ställen i en yllefabrik har man lyckats reda ut att dessa kommit från pälsen av getter från regioner där antrax naturligt finns i jorden.¹⁹⁰

Många forskare arbetar med att designa nya metoder, som inte bara ska kunna hitta eller avslöja en enda sjukdomsalstrare utan analysera ett prov för ett stort antal olika organismer på en gång. Exempelvis har ett test designats som på en och en halv timme kan avgöra vilken eller vilka giftiga svampar som funnits i en maträtt,¹⁹¹ och ett DNA-chips som på en och samma gång kan analysera ett vattenprov för 12 olika patogena mikroorganismer.¹⁹² Dessutom har det rapporterats om en metod som kan detektera samtliga kända sjukdomsalstrande bakterier och ett betydande antal sjukdomsframkallande virus och andra parasiter och samtidigt undersöker om där finns resistensgener mot antibiotika.¹⁹³

Andra DNA-tester

DNA-tester spelar en allt större roll i kreatursaveln. Tester för genvarianter som ger upphov till olika defekter har använts under en rad år¹⁹⁴ och nya tillkommer ständigt. Under året har t.ex. fem gener identifierats för olika (recessiva) sjukdomar som blivit vanliga bland högpresterande kreatur eftersom så många av djuren genom moderna avelsprogram fått samma pappa.¹⁹⁵ Dessutom har s.k. genomisk selektion fått ett genombrott inom mjölkkoaveln. Man har på en rad avelstjurar analyserat ungefär 50 000 ställen i genomet för att hitta ställen som samvarierar med förmågan att ge upphov till högavkastande och friska mjölkkor. Därigenom kan man numera bestämma avelsvärdet hos potentiella avelstjurar redan vid födseln och slippa en lång och kostsam "trial and error"-period.

Med hjälp av DNA-tester har myndigheter spårat de brev som var förgiftade med antraxsporer och som skapade panik i USA år 2001. Det visade sig att samtliga sporer kom från en och samma flaska hos en forskare vid ett militärt forskningsinstitut i USA (USAMRIID). I anslutning till avslöjandet tog forskaren sitt liv, och en vild debatt har brutit ut där olika delar av undersökningen ifrågasätts.¹⁹⁶

Svenska forskare har konstruerat ett gentest, som kan fria idrottsmän och -kvinnor från dopinganklagelser i det fall förklaringen till höga testosteronhalter i kroppen är naturlig och beror på att man har svaga gener för ett av de proteiner, som bryter ner hormonet.¹⁹⁷

2.2 Genterapi

Genterapi betyder att man för in nya gener i människans celler för att bota eller undvika sjukdomar.

Teoretiskt skulle detta kunna göras direkt i ett befruktat ägg eller tidigt embryo som sedan planterades in – man skulle då få hela genmodifierade människor, som skulle kunna föra anlaget vidare till kommande generationer. I de flesta utvecklade länder är sådan s.k. zygotisk genterapi förbjuden. Detta har dock inte hindrat att det under 2008 för första gången rapporterats om ett genmodifierat mänskligt embryo. Man hade tillfört genen för ett självlysande protein i ett befruktat mänskligt ägg, sett att genen fungerade i det tidiga embryot och sedan förstört det.¹⁹⁸

Däremot försöker många forskare och läkare utveckla terapier där man för in nya gener i några av människans kroppsceller, dvs. celler som inte kan utvecklas till könsceller. Under året har det blivit allt tydligare att forskningen kring sådan s.k. somatisk genterapi och kring stamcellsterapier närmar sig varandra. Allt oftare använder man stamceller för att

föra in nya gener i det försöksdjur man vill bota, och allt oftare förser man stamceller med extra gener, som förbättrar deras funktion.

Rutinbehandling och slutliga kliniska tester

Den enda genterapibehandling som idag används rutinmässigt sker i Kina. Där behandlas patienter med cancer i nässvalget (en vanlig cancerform i Östasien) med virus (adenovirus) som fått sina vanliga gener avlägsnade. I stället bär viruset in i cancercellerna genen för ett protein (p53) som talar om för cellerna att de ska sluta dela sig och, om inte det lyckas, att cellerna ska begå självmord. Ett liknande sätt att behandla cancer i huvud och nacke har testats med goda resultat i USA, och väntar på tillstånd att få börja användas rutinmässigt.

Innan ett sådant tillstånd ges måste en terapi genomgå ett stort test, där resultatet av behandlingen jämförs med placebo. Ett sådant test publicerades under 2008, som visar att människor med allvarliga cirkulationsproblem i benen kan hjälpas om man i benmuskeln sprutar in "nakna" DNA-molekyler med genen för ett protein (kallat FGF-1), som får blodådror att börja växa. Av över 60 behandlade patienter behövde bara hälften så många amputera benet som bland dem som inte fick behandlingen.¹⁹⁹

Tidiga kliniska tester

Innan man genomför sådana noggranna tester prövas behandlingen i flera steg på små grupper av människor för att bilda sig en uppfattning om den över huvud taget kan tänkas vara effektiv och prova fram lämplig dosering och sätt att ge behandlingen.

I två separata tidiga tester har flera försökspersoner, som föddes med en ärftlig sjukdom (Lebers kongenitala amauros) som gjorde dem helt blinda fått synen åter. Ett virus som bar på en gen för ett protein som deltar i produktionen av pigment i ögat sprutades in. Detta ledde till att fyra av de totalt sju patienterna fick väsentligt förbättrad syn.^{200, 201}

I ett annat lovande test har patienter som opererats för en elakartad hjärntumör (närmare bestämt ett gliom) ett par veckor före och omedelbart efter ingreppet fått ett virus insprutat, med gener för ett signalämne (IFN-beta) som får cancerceller att begå självmord. Man kunde därefter konstatera att hos patienter som fick behandlingen överlevde - betydligt färre cancerceller än normalt.²⁰²

Prekliniska undersökningar

Inga behandlingar börjar emellertid testas på människor förrän man sett att de gett lovande resultat i djurförsök. Eftersom sådana är mycket lättare och billigare att utföra än kliniska tester, går det tiotals rapporter om uppmuntrande resultat från djurförsök på varje klinisk prövning som startar.

Bland annat har det under 2008 rapporterats att man fått cancerceller i en hjärntumör att dö genom att i de stamceller som normalt bildar brosk föra in ett virus med gener som får celler att begå självmord, och sedan låta dessa stamceller bosätta sig inne i musen. Där bildades nya viruspartiklar som tog sig till cancercellerna och dödade dem.²⁰³ Man har även fått tjocktarmscancer hos möss att gå tillbaka genom att spruta in virus med gener, som tar sig in i cancercellerna, och får dem att begå självmord.²⁰⁴

Möss har vidare blivit hjälpta från diabetes genom att celler i bukspottkörteln tillförts en gen för ett protein, som fått andra celler i körteln att utvecklas till nya insulinproducerande celler.²⁰⁵ Råttor med hjärtinfarkt blev bättre av ett virus, som till hjärtmuskelcellerna levererade gener för ett protein som hjälper cellerna dra ihop sig.²⁰⁶ Genom olika andra genbehandlingar har man fått möss och råttor att bli bättre från reumatism,²⁰⁷ multipel skleros²⁰⁸ och dövhet.²⁰⁹

Därtill rapporteras uppmuntrande resultat med ett nytt så kallat DNA-vaccin mot malaria. Man har tömt ett virus på dess vanliga gener och i stället fört in gener för ett av malaria-parasitens ytpoteiner. Då detta virus förs in i möss bildas det så mycket antikroppar mot

malariaparasiten, att de blir helt immuna mot en variant av parasiten, som kan smitta möss.

Då de testats i odlingar av mänskliga celler tycks de också vara mycket duktiga på att reta människans immunförsvar.²¹⁰

Gen-enhancement

I en översiktsartikel i tidskriften "Gene therapy" har möjligheten diskuterats att människor använder de gener som tagits fram för olika terapier för att på olika sätt förbättra sin egen prestation och/eller utseende.²¹¹ Bland de gener som testats för att motverka olika sjukdomar skulle till exempel EPO kunna öka syreupptagningsförmågan, IGF-1 öka muskelmassan, myostatin påverka kroppsmassan och VEGF stimulera bildningen av blodådror. Allt saker som skulle kunna förbättra den fysiska prestationsförmågan. Vidare spekuleras det i att tillförsel av gener som håller ett speciellt enzym kallat PKC ständigt aktivt skulle kunna öka inlärningsförmågan, och gener för östrogen- och glucocorticoidreceptorn ge ett förbättrat spatialt minne. Gener för leptin skulle möjligen kunna ge viktminskning, POMC-genen minska mängden fettvävnad och Shh-genen stimulera hårväxt.

Teknisk utveckling

Ett problem för utvecklingen av genterapier är att det bara är några få virus man hittills fått att fungera bra och säkert i patienter. Dessa virus kan dock bara ta sig in i ett begränsat antal celltyper. Därför arbetar forskare med att göra det möjligt för dessa virus att ta sig in i andra celltyper än de normalt infekterar. Under året har bl.a. rapporterats att man designat om ett mässlingsvirus så att det nu kan leverera gener in i cellerna i hjärntumörer.²¹²

Hittills har man vid genterapi hela tiden fört in en ny gen, som ersatt eller kompenserat eventuella gamla trasiga gener. Nu undersöker man om det inte också kan vara möjligt att direkt reparera felaktiga gener, i vart fall i enstaka celler. Man behandlar då celler där en gen är trasig med stora mängder av korta DNA-molekyler med den korrekta varianten av just den del av DNA-molekylen där felet ligger. Man hoppas då att en process som kallas homolog rekombination ska inträffa, då cellen helt enkelt byter ut sin ursprungliga del av genen mot någon av de små DNA-molekyler man sprutat in. Under året har man lyckats få denna metod att fungera i en odling av broskbildande stamceller.²¹³

2.3 Stamceller

En viktig utmaning inom stamcellsforskningen har länge varit att få fram celler som är genetiskt lika den patient som behöver en transplantation. Samtidigt ska cellerna ha obegränsad förmåga att dela sig och utvecklas till olika celltyper. Det förefaller nu bara vara en tidsfråga innan man kommer att kunna utvinna sådana stamceller från lite hudavskrap eller några avryckta hårstrån från en patient.

Inducerade pluripotenta stamceller

Under 2007 upptäcktes att man genom att föra in extra kopior av en handfull människogener kunde få celler från bindväven i en människas hud att utvecklas tillbaka till celler oskiljbara från embryonala stamceller. Man kallade de celler som därigenom framställdes för inducerade pluripotenta stamceller. (Det hela fungerade så att de nya genkopiorerna gjorde att hudcellerna för en stund bildade stora mängder av sina proteiner, och att dessa under denna tid programmerade om cellerna, tillbaka till det embryonala stamcellsstadiet).

För ett par av de gener man förde in i hudcellerna fanns dock en oro för att de skulle kunna öka risken för att cellen senare utvecklades till en cancercell. Därför har man velat utveckla metoder att få fram celler, som inte bär på extrakopior av dessa gener. Några forskare upptäckte då att färre gener behövdes om cellerna samtidigt behandlades med olika kemikalier eller proteiner, som påverkade cellerna på liknande sätt som de gener som tillförts.^{214, 215, 216} De hoppas därför att man ska hitta liknande behandlingar, som helt ersätter tillförseln av nya gener.

Andra forskare har tagit fasta på att cellerna bara behöver den extra mängden av dessa proteiner under själva omprogrammeringen. De har därför testat olika sätt att föra in generna på ett sådant sätt att de inte integreras i cellens arvsanlag utan flyter omkring fritt i cellen en period används under denna tid, men därefter bryts ner. Två forskargrupper presenterade i slutet av 2008 lyckade försök att skapa inducerade pluripotenta stamceller, där de tillförda generna helt försvunnit.^{217 218}

En rad studier har under året pekat mot att dessa stamceller kan vara en framkomlig väg mot olika fungerande terapier: Inducerade pluripotenta stamceller har skapats från en rad patienter med olika sjukdomar, där stamceller diskuterats som en tänkbar behandlingsmetod (t.ex. ungdomsdiabetes, Parkinsons sjukdom, muskeldystrofi och ärftlig immunbrist).²¹⁹ Cellerna tagna från en patient med ALS har bildat inducerade pluripotenta stamceller, och sedan förmåtts att utvecklas till just den typ av celler (motoriska nervceller) som förstörs vid sjukdomen.²²⁰ Inducerade stamceller från möss har fått utvecklas till en rad olika celltyper (bl.a. hjärtmuskelceller, blodådreder och olika slags vita blodkroppar).²²¹

Man har även funnit att många andra celltyper än hudens bindvävsceller kan användas för att skapa denna typ av stamceller, t.ex. celler i lever och tarmar.²²² Tekniken har också visat sig fungera mycket effektivt med celler från hårlikliklar. Forskare har till och med lyckats etablera en odling av inducerade pluripotenta stamceller från de follikelceller som satts kvar vid ett enda avryckt hårstrå.²²³

Från och med augusti 2008 publicerar den ledande vetenskapliga tidskriften inom stamcellsområdet, "Stem Cells", artiklar om inducerade pluripotenta stamceller och embryonala stamceller i en gemensam underavdelning. Detta kan ses som ett tecken på att vetenskapssamhället idag tror att inducerade pluripotenta stamceller kan komma att leva upp till de många förväntningar som tidigare ställts på embryonala stamceller.

Pluripotenta stamceller från testiklar

Andra forskare har under året presenterat en alternativ väg att direkt från kroppsceller få fram stamceller med samma förmåga som embryonala och inducerade stamceller. Från biopsier ur testiklar har man fått celler som utvecklats till odifferentierade celler, som tycks ha alla de förmågor som man förknippar med embryonala stamceller. Detta utan att man fört in några nya genkopior i cellerna.²²⁴

Denna teknik kan naturligtvis direkt bara användas för att få fram celler från manliga patienter. Men många forskare frågar sig om det inte i längden blir billigare och effektivare att i stället för att ta fram individuella stamceller från varje patient etablera ett antal cellinjer med olika transplantationsantigener, som valts ut så att varje tänkbar patient kan hitta någon passande linje. I sådana fall skulle det inte göra något om de bara kunde etableras från män. Japanska forskare har räknat ut att om man hittar givare som har samma variant av de viktigaste transplantationsantigenerna på bägge kromosomerna, skulle man inte behöva fler än 30 olika linjer för att få perfekt matchning med över 80 % av Japans befolkning och att man med 50 linjer skulle täcka över 90 %.²²⁵

Terapeutisk kloning

Ett annat tänkbart sätt att åstadkomma pluripotenta stamceller med samma transplantationsantigener som den patient som behöver en transplantation skulle vara att skapa ett klonat embryo från patienten (med hjälp av samma teknik som då fåret Dolly skapades) och därefter utvinna embryonala stamceller från embryot. Det har dock visat sig vara mycket svårt att skapa klonade embryon från människor, och försöken att utveckla en metod för detta hämmas av brist på mänskliga ägg. En del forskare tror att det sistnämnda problemet skulle kunna lösas genom att använda ägg från andra arter (man tar ju bort äggets arvsmassa), och från Storbritannien rapporteras under året försök att föra in mänskliga cellkärnor i koägg.²²⁶

Under 2008 har forskare för första gången skapat klonade mänskliga embryon.²²⁷ (Rapporter om samma sak några år tidigare visade sig inte bara vara förfalskade, utan dessutom bygga på att unga kvinnliga medarbetare till den forskare som ledde arbetet presats att donera ägg.) Forskarna utgick från 28 ägg som blivit över efter lyckade provrörsbefruktningar och donerats (utan ekonomisk kompensation) efter informerat samtycke både från kvinnan och från hennes partner. Cellkärnorna togs ut ur äggen varefter man förde in cellkärnor från odlade celler och lät äggcellerna börja dela sig. I 23 % av fallen tog sig embryona fram till det stadium, då ett embryo normalt planteras in i kvinnans livmoder, men också kan användas för att utvinna embryonala stamceller. Lyckas man göra samma sak med celler direkt från en människa, har man inte bara en fungerande metod att göra klonade embryonala stamceller. Man har också tagit ett steg på vägen mot möjligheten att klonas hela människor.

Embryonala stamceller

Teknikerna kring embryonala stamceller börjar närma sig det stadium, där de första terapierna är mogna att testas på människor. I USA väntar ett företag på tillstånd att få börja testa en behandling av svåra ryggmärgsskador med celler som odlats från embryonala stamceller. Andra företag har kommit rätt långt i utvecklingen av behandling av diabetes respektive makuladegeneration med celler odlade från embryonala stamceller.²²⁸

Samtidigt finns en rad frågetecken om säkerheten kring att föra in celler från embryonala stamceller i människa. En studie av 17 olika embryonala stamcellslinjer som publicerades under året har exempelvis visat att cellerna samlar på sig en rad olika kromosomförändringar.²²⁹ Diskussionen gäller även risken för att det utvecklas tumörer från de celler man för in i en patient.²³⁰ Om en sådan uppkommer från celler i exempelvis ryggmärgen, behöver den inte vara elakartad för att resultatet ska bli katastrofalt för patienten. De företag i USA som ansökt om tillstånd för terapier baserade på embryonala stamceller har under året fått veta att myndigheten U. S. Food and Drug Administration skjutit upp behandlingen av ansökningarna²³¹. Under slutet av året presenterades ett utkast till riktlinjer för hur sådana produkter i framtiden ska testas innan myndigheten tar ställning.²³²

Innan man kan testa terapier med embryonala stamceller på människor måste de testas på försöksdjur. Men eftersom normala försöksdjur har ett immunförsvar som snabbt attackerar mänskliga celler utnyttjar man speciella möss som helt saknar immunförsvar. Sådana tester har under året visat att embryonala stamceller kan bilda nervceller, som kan hjälpa till att reparera skador efter en hjärnblödning (stroke)^{233, 234} och bukspottkörtelceller som bildar insulin som respons på höjda blodsockerhalter.²³⁵ Dessutom har man skapat genmodifierade embryonala stamceller från en rhesusapa, som bär på genen för ett självlysande protein. Dessa har fått bilda förstadier till nervceller, som opererats in i apans hjärna och där differentierats vidare. Man har i efterhand då kunnat följa vad som hänt med stamcellerna genom att ta ut prover från den vuxna apans hjärna.²³⁶

Därtill har under året presenterats recept för att få embryonala stamceller att bilda bägge de celler som fångar upp ljus i ögat (tappar och stavar),²³⁷ leverceller²³⁸ och celler som kan utvecklas vidare till alla olika celltyper i ett hjärta.²³⁹

Regelverket kring embryonala stamceller och terapeutisk kloning har i många länder under året blivit mer tillåtande: I Tyskland, där man inte får skapa embryonala stamceller utan bara använda stamcellslinjer som tidigare skapats, har datumet flyttats fram för när stamcellslinjen senast får ha etablerats, från januari 2002 till maj 2007.²⁴⁰ I Japan har reglerna förändrats så att försök till terapeutisk kloning nu är tillåtna²⁴¹ och i Storbritannien tillåts numera användningen av ägg från andra arter i försöken att skapa klonade mänskliga embryon att utvinna embryonala stamceller från.²⁴²

Under senare år har en bitter strid rasat där en stiftelse inom University of Wisconsin gör anspråk på mycket omfattande patenträttigheter till hela tekniken bakom skapande av embryonala stamceller hos människa. Under året som gått har denna fråga hanterats av det Europeiska patentkontoret (EPO) som slagit fast att man inte kan acceptera patentet med hänvisning till en europeisk regel som säger att ingenting kan patenteras vars utnyttjande kan anses "strida mot allmän ordning eller goda seder".²⁴³

Vuxna stamceller

I människokroppen finns ett antal olika s.k. vuxna stamceller, vars funktion är att kunna dela sig och specialisera sig vidare för att kunna ersätta de celler som slits ut och dör. Några av dessa kan tas ut ur kroppen, odlas vidare och fås att differentiera till andra celltyper, som kan användas för att reparera skador eller bota sjukdomar. De celler man ställt mest hopp till finns i benmärgen, bildar normalt brosk och kallas mesenkymala stamceller. I tidigare rapporter har man hävdade att denna typ av celler skulle kunna ge upphov till ett mycket stort antal olika celltyper, men den viktigaste av dessa artiklar²⁴⁴ (från 2001) har under året dragits tillbaka då det visat sig att bilder i artikeln varit manipulerade.²⁴⁵

Detta hindrar dock inte att dessa broskbildande stamceller gett uppmuntrande resultat i en rad djurförsök: Man har sedan länge vetat att om man för in sådana stamceller till ett skadat hjärta (t.ex. efter en hjärtinfarkt) så hjälper de till att läka skadorna. Under året har det visats att detta åtminstone till viss del beror på att stamcellerna utvecklas vidare till hjärtmuskelceller.²⁴⁶ Därtill har man sett att deras förmåga att läka hjärtan förbättras väsentligt, om man tillför en extra gen, antingen för ett protein som hjälper cellen att vandra till hjärtvävnader²⁴⁷ eller för ett protein som hjälper dem att differentiera till hjärtmuskelceller.²⁴⁸ Broskbildande stamceller har också visat sig kunna hjälpa till att reparera - skador i levern hos försöksdjur.²⁴⁹

Därtill har stamceller utvunna ur människors tandpulpa visat sig ha förmåga att reparera skadade hjärtan, åtminstone hos en mus som saknar immunförsvar och därför tolererar de mänskliga cellerna.²⁵⁰ Forskare har vidare visat att en celltyp de identifierat verkligen är prostatastamceller genom att få en hel prostata att utvecklas från en enda sådan cell inne i en mus.²⁵¹

3. Genteknik i forskningen

Gentekniken har en enorm betydelse för forskningen inom många olika ämnesområden, från människans historia över ekologi och systematik till vad som går snett vid olika sjukdomar.

3.1 Genomik och systembiologi

Många forskare arbetar idag för att förstå helheten i hur människan och andra levande varelser fungerar. Från sekvensbestämda genom försöker de skapa listor över alla gener i olika organismer, förstå vilken funktion alla genernas proteiner har och därefter bygga nätverkskartor över hur de olika proteinerna samverkar för att utföra olika processer. Medan molekylärbioleger för femton år sedan kunde bli mycket glada över att ha hittat ett protein, som deltar i en biologisk process vill man nu kunna peka ut alla de proteiner som deltar i processen, och förstå hur de samarbetar med varandra.

Sekvensbestämning genom

Under året har de storskaliga anläggningar som skapats för att sekvensbestämning arvs-massor fortsatt att arbeta för fullt.

Bland annat har en rad arvs-massor sekvensbestämts, vilka kastar ljus över hur utvecklingen mot däggdjur gått till. Nämligen genomen från choanoflagellaten²⁵² (som av vissa forskare anses vara våra närmaste släktingar bland de encelliga djuren och började leva i organiserade kolonier och som sedan utvecklades till svampdjur) från den havslevande påsliknande ansamlingen av celler *Trichoplax adhaerens*²⁵³ (som av andra forskare anses ge en fingervisning om hur de första flercelliga djuren kan ha sett ut), från lansettfisken²⁵⁴ (som balanserar på gränsen till att räknas som ryggradsdjur) och från näbbdjuret²⁵⁵ (som nästan men inte riktigt är ett däggdjur). Därtill har under året en betydande andel av den utdöda mammutens genom presenterats.²⁵⁶

Sekvensen av två växtgenom har presenterats: dels för papaya,²⁵⁷ en gröda som odlas i tropiska klimat och där spelar en betydelsefull roll för många människors försörjning, dels för muddermossa (*Physcomitrella patens*),²⁵⁸ vars DNA-sekvens ger forskarna viktiga

kunskaper om skillnaden mellan kärlväxter som transporterar vatten i särskilda ledningskärn och de växter som regelbundet behöver omges av fuktighet för att inte torka ut. Därtill märks ett antal arter, som samarbetar nära med eller parasiterar på växter: rundmasken *Meloidogyne incognita*,²⁵⁹ (som angriper en rad grödor som potatis, tomat, bomull och kaffe) den lilla svampen tvåfärgad laxskivling (*Laccaria bicolor*),²⁶⁰ som likt många andra svampar lever i en speciell slags symbios med växter (mykorrhiza), bakterien *Cupriavidus taiwanensis*,²⁶¹ (som lever i symbios med ärtväxters rötter och förser dem med kväve), samt bakterien *Xanthomonas oryzae*²⁶² (som orsakar bladfläcksjuka på ris).

Flera arbeten har under året publicerats där man bestämt sekvensen för flera närbesläktade varianter av olika sjukdomsbakterier. Exempelvis har man jämfört en variant av magbakterien *Salmonella enteritidis*, som bara kan leva i kycklingar, med en annan variant som även kan leva hos människor.²⁶³ En jämförelse mellan hela DNA-sekvenserna hos 18 olika stammar av *Salmonella typhi* (som orsakar tyfoidfeber) har gett forskarna djupare insikter i hur snabbt bakterier kan utvecklas.²⁶⁴ Sekvensbestämningen av en nära släkting till tuberkelbakterien, som kan infektera fiskar och amfibier, ger ökad förståelse för vilka gener som är inblandade i att orsaka sjukdomen hos människor.²⁶⁵ Dessutom har, som redan noterats på annat ställe i rapporten, kompletta sekvenser rapporterats från en handfull olika individuella människor.^{266, 267, 268} Som kommer att framgå senare har även genomet hos en mänsklig cancercell sekvensbestämts, med syftet att ge en komplett bild av de genförändringar som kan ha skett under det att canceren utvecklades.²⁶⁹

Dessa noteringar ger emellertid bara några enstaka exempel på det sekvenseringsarbete som pågått under året. I de databaser som är sammanlänkade med en av forskarvärldens mest använda portaler för DNA-sekvenser (NCBI, som drivs av USA:s National Institute of Health) hade antalet färdigsekvenserade och -analyserade genom från bakterier och arkéer (arkebakterier) under 2008 ökat från 628 till 821. I databasen fanns från s.k. eukaryota organismer (djur, växter, svampar, alger och protister) sammanlagt 23 helt avslutade sekvensbestämningar och ytterligare 490 pågående sekvensbestämningar, där en del just påbörjats medan andra befinner sig i den fas då de sista hålen ska fyllas i. Bland dessa organismer fanns 16 olika arter av primater representerade, 71 andra ryggradsdjur, 91 ryggradslösa djur, 67 encelliga djur (protister), 47 landväxter, 10 gröna alger och 116 svampar.

Variation mellan olika individer

Under de senaste åren har kunskapen dramatiskt ökat om skillnader i DNA-sekvens mellan olika människor. I det stora s.k. haplotyp-karteringsprojektet (hap-map) som slutfördes under 2007 kartlades hundratusentals ställen där enskilda baser skiljer sig åt mellan olika individer. En svaghet med denna karta är dock att den bara tar med ställen där minst fem procent av världens befolkning har den ovanliga DNA-bokstaven. Därigenom har man inte fått med ställen där en mindre andel av mänskligheten har en ovanlig genvariant.

En annan svaghet som blev uppenbar under 2007 var att den bara fokuserade på skillnader i enstaka baspar och inte undersökte skillnader som innebar att en längre del av DNA-sekvensen var kopierade eller mångfaldigad i olika antal exemplar hos olika individer, s.k. kopietalsvariation. Under 2008 har dock en rad kartläggningar av denna kopietalsvariation presenterats: I en undersökning har över 1300 ställen kartlagts där det förekommer olika antal exemplar av en DNA-region hos mer än 1 % av de 270 undersökta individerna,²⁷⁰ i en annan identifierades nästan 1700 ställen där kopietal eller orientering av DNA-regionen skilde sig när man gjorde en noggrann jämförelse av genomet hos åtta olika individer.²⁷¹ En undersökning där man fann variation i kopietal mellan två enägstvillingar visar att dessa skillnader beror på omkopplingar och kopieringar i genomet som hela tiden förekommer hos oss alla.²⁷²

För att slutgiltigt reda ut vilka typer av skillnader som förekommer mellan olika människor och vilka effekter dessa har anses idag att man måste sekvensbestämma hela genomet hos ett betydande antal människor. Under de senaste två åren har sammanlagt fyra kompletta humana genom (med sekvenserna på bägge kromosomerna i kromosomparen) publicerats.²⁷³

Parallellt med dessa publiceringar har flera projekt sjösatts för att sekvensbestämma ett större antal hela genom: Statliga institutioner och stora stiftelser i bl.a. USA, Storbritannien och Kina har beslutat sig för att finansiera sekvensbestämningar av minst tusen kompletta genom av människor från alla världsdelar. Kostnaden beräknas till mellan 30 och 50 miljoner amerikanska dollar.²⁷⁴

I Kina har man vidare beslutat att sekvensbestämma genomet hos hundra kineser under de kommande tre åren.²⁷⁵ Därtill har en privatperson i USA tagit initiativ till "The Personal Genome Project" som ska offentliggöra genomet hos tio frivilliga försökspersoner tillsammans med detaljerade uppgifter om personernas fysik, utseende, sjukdomar och andra egenskaper.²⁷⁶

Redan nu kan man se tydliga skillnader i DNA-profiler både mellan och inom olika folkgrupper. En jämförelse av 485 personer från 29 olika folkgrupper, där man undersökte 525 000 ställen med skillnader i enstaka DNA-bokstäver och 396 ställen med skillnader i kopietal konstaterade att det finns stora skillnader inom de olika populationerna. Man kunde även se tydliga genomsnittliga skillnader mellan populationerna, och att det sätt som skillnaderna var fördelade tydligt stödde tanken att den moderna människan utvandrat från Afrika.²⁷⁷ Samma slutsatser gav en undersökning där 938 individer från 51 populationer analyserades för 650 000 olika ställen, där skillnader förekommer i enstaka DNA-bokstäver.²⁷⁸ När en liknande undersökning gjorts på människor från olika delar av Europa har man funnit att de skillnader man analyserat ökar med det geografiska avståndet, och att de DNA-varianter man analyserat ofta kunnat förutsäga personens hemvist eller ursprung med ett par tiotal mils marginal.²⁷⁹

I samtliga dessa undersökningar ligger huvuddelen av de skillnader man studerat utanför våra gener.

Hitta generna

Med hjälp av sekvensen för det humana genomet (och många andra) arbetar forskare nu med att försöka skapa en helhetsbild av alla de olika proteiner och andra molekyler som är inblandade i att få olika system i människokroppen att fungera.

Ett viktigt steg på vägen mot detta är att åstadkomma en karta över vilka delar av genomet som består av gener, dvs. som avläses, och ger upphov till proteiner och RNA-molekyler, och vilka av dessa som används i kroppens olika celltyper. Detta arbete har visat sig vara mycket mer komplicerat än man ursprungligen föreställt sig.

En anledning till detta är att själva den meningsfulla informationen i de flesta av våra gener är uppdelade i en rad små bitar, som ligger utspridda över stora områden på kromosomen. Då en gen ska användas bildas därför till en början en kopia (mRNA) av hela den region där delarna ligger utspridda, varpå mellanrummen klipps bort och de delar som ska utnyttjas klistras ihop. Detta klippande och klistrande kan dock ske på olika sätt, så att man vid olika tillfällen utnyttjar olika kombinationer av ett mRNAs olika delar, vilket gör att en och samma gen kan ge upphov till olika proteiner, något som kallas alternativ splitsning. En forskargrupp med bl.a. svenska forskare har undersökt 15 olika mänskliga vävnader och visat att mer än 90 % av människans gener i dessa vävnader producerar mRNA som kan få sina delar hopfogade på minst två olika sätt.²⁸⁰ En annan forskargrupp som undersökt samma sak uppskattar att minst 95 % av våra gener producerar mRNA som kan klistras ihop på olika sätt.²⁸¹

En annan anledning är att det förutom de ungefär 20 000 gener som beskriver proteiner visat sig finnas ett stort antal gener som beskriver långa RNA-molekyler, som inte sedan översätts till proteiner (icke-kodande RNA, ncRNA). Med hjälp av en nyutvecklad metod har en rad nya sådana gener hittats,²⁸² men man har fortfarande ingen aning om ens ungefär hur många de är. Vad de har för funktion i cellerna är också till största delen okänt, men under året har forskare visat att över 900 olika sådana RNA-molekyler tillverkas då embryonala stamceller börjar bilda embryolikhande cellklumpar (embryonala kroppar). Många av dem bildades bara vid speciella tillfällen eller i speciella grupper av celler.²⁸³ Då forskare studerade en icke-kodande RNA-molekyl i detalj visade det sig att den såg till att de proteiner som DNAt är lindat kring på speciella områden i arvsmassan

märktes in med olika kemiska ämnen, på ett sådant sätt att användningen av de gener som ligger i närheten förändrades för lång tid framåt, s.k. epigenetisk inmärkning.²⁸⁴ Tillsammans antyder detta att många icke-kodande RNA-molekyler kan vara inblandade i de processer som styr vilka proteiner som ska tillverkas var i kroppen, när under dess utveckling och i vilka situationer.

Ett viktigt led i arbetet med att skapa en karta över de delar av genomet som används utnyttjar det faktum att olika kemiska grupper är fästade både direkt på DNA-molekylen och de proteiner dessa är lindade kring. Denna s.k. epigenetiska inmärkning av olika delar av genomet avgör hur lätt eller svårt det är för cellen att använda de gener som ligger där.

I embryonala stamceller från möss har man under året kunnat jämföra var på DNAt det sitter kemiska grupper som kallas metylgrupper (vilka stänger av avläsningen av närliggande gener),²⁸⁵ var andra kemiska modifieringar gjorts av de proteiner DNAt lindas omkring,²⁸⁶ och vilka delar av genomet man kunnat konstatera avläses.²⁸⁷ Även hos växtgenetikernas favoritorganism, backtrav, har liknande jämförelser gjorts.²⁸⁸ Från dessa jämförelser kan forskarna hitta mönster i modifieringen av DNAt och de proteiner det är lindat kring, som kan berätta om generna avläses eller inte. Genom att sedan studera dessa mönster i olika celltyper kan forskare skaffa sig en bild av vilka gener som används i dessa celler. Man har t.ex. hos tretton olika celltyper hos människan kartlagt exakt var sådana metylgrupper är fastsatta på DNAt²⁸⁹ och fastän man bara kartlagt de ställen där genavläsningen börjar i en liten del av genomen i dessa celltyper²⁹⁰ kan man från DNA-metyleringskartorna dra slutsatser om vilka gener som avläses respektive inte avläses i de olika celltyperna. Kartor över modifieringar av de proteiner DNA-molekylen lindar sig kring ger dock ännu mer information än kartorna över metylgrupper på DNAt. Därför har ett internationellt samarbetsprojekt startat för att kartlägga alla typer av sådana modifieringar hos alla våra viktigaste celltyper.²⁹¹

Systembiologi

Under de senaste åren har forskare med en rad storskaliga metoder byggt upp databaser som bland annat listar vilka proteiner som finns på olika ställen i kroppen, vilka gener som avläses i olika celltyper, vilka proteiner som kan binda till varandra och vilka effekterna blir om olika proteiner eller gener saknas eller stängs av. Under 2008 har exempelvis två studier presenterats där man kartlagt vilka proteiner hos jästcellen som kan binda till varandra^{292, 293} och ett bibliotek konstruerats med genmodifierade embryon från möss, där man slagit ut var och en av de ungefär 500 gener som varit kända för små RNA-molekyler, som trycker ner produktionen av hela grupper av proteiner och misstänks ha en viktig roll i kontrollen av cellernas specialisering.²⁹⁴ Tack vare många sådana storskaliga studier har forskarna idag en rudimentär uppfattning om den ungefärliga funktionen hos de flesta av de drygt 20 000 gener hos människan som beskriver proteiner.

Forskare försöker nu angripa konkreta biologiska och medicinska frågor genom att i stor skala analysera och väga samman sådan information, ibland från flera olika undersökningar och databaser:

Man har t.ex. kartlagt vilka roller det system av trådar, som kallas mikrotubuli, spelar i cellen. Man testade att stänga av produktionen av ett mycket stort antal olika proteiner i celler från bananflugor, och undersökte i vilka fall detta ledde till konstigheter för mikrotubuli-trådarna. På så sätt hittade man en rad proteiner, som på något sätt var inblandade i mikrotubulis funktion. Därefter undersökte man vilka andra proteiner de proteiner man hittat och proteinerna som bygger upp själva mikrotubuli-trådarna kunde binda till. På så sätt skapade man en nätverkskarta över de proteiner, som hade något med mikrotubuli att göra. Genom att slutligen från databaser plocka fram sådant man tidigare kände till om dessa proteins funktion kunde man ringa in en rad processer i cellen. Därigenom bekräftade man inte bara mycket man tidigare kände till om mikrotubulis funktion, man fick även reda på flera tidigare okända arbetsuppgifter. Bland annat lärde man sig en hel del nytt om hur mikrotubuli-trådarna är inblandade i regleringen av celldelningen. Kunskap, som i sin tur har betydelse för att förstå cancer.²⁹⁵

Genom att undersöka hur mycket olika gener användes i fettvävnad och lever hos människor med normalvikt respektive fetma kunde forskare hitta en grupp gener, vars användning var annorlunda vid fetma än annars. Därigenom kunde man dra en rad slutsatser om vilka proteiner som är inblandade i mekanismerna bakom fetmans uppkomst.^{296, 297}

Vidare har några forskare gjort en komplett kartläggning av hur en bakterie förändrar användningen av var och en av sina gener när den utsätts för ett par olika antibiotika. Genom att analysera resultaten kunde man sedan lista ut hur och varför antibiotikan dödar bakterierna.²⁹⁸

3.2 Studera sjukdomar

Genteknik har haft och har en avgörande betydelse i den forskning som försöker förstå olika sjukdomars uppkomst och som ger idéer till nya behandlingar och läkemedel. En del av denna forskning som fått mycket uppmärksamhet under senare år är jakten på gener som påverkar risken för våra folksjukdomar, som t.ex. hjärtinfarkt, diabetes, fetma, Alzheimer och depression. De flesta gener som hittats har dock en mycket måttlig effekt på risken för sjukdomen. I medianfallet har en person med två exemplar av högriskvarianten ungefär 25 % högre risk för sjukdomen än den som har två exemplar av lågriskvarianten. Eftersom antalet sådana gener för de flesta undersökta sjukdomar visat sig vara mycket stort, har deras bidrag hos de flesta människor vidare en tendens att ta ut varandra. De gener man hittills hittat förklarar därför bara en liten del av arvets bidrag till risken för dessa sjukdomar.²⁹⁹

Forskare tror att en viktig anledning till detta är följande: I över tio år har det funnits metoder att hitta gener som dömer sin bärare till en viss sjukdom (dvs. gener för klassiska ärftliga sjukdomar). I och med kartläggningen av skillnader mellan olika individers gener fick man dessutom ett redskap att leta efter gener, som bara påverkar risken för en sjukdom. De ställen som då kartlagts är som tidigare nämnts bara ställen där mer än 5 % av befolkningen haft den ovanliga DNA-varianten. Detta leder till att dessa undersökningar inte kan hitta genvarianter som är ovanligare än så, även om dessa skulle ha stor påverkan på risken för sjukdomen.

De gånger man hittat ovanligare genvarianter som påverkat risken för en sjukdom har det ofta visat sig att deras påverkan varit betydande. Medan de "vanliga" genvarianter (som finns hos mer än 5 % av befolkningen) bara påverkar sjukdomsriskerna med i medianfallet 25 % ger de sällsynta högriskvarianterna (som finns hos mindre än 1 % av befolkningen) i medianfallet 3,7 gånger högre risk för sjukdomen. Man misstänker därför att det finns ett mycket stort antal ovanliga genvarianter som dramatiskt kan påverka risken för våra olika folksjukdomar och att dessa står för en betydande andel av arvets bidrag till risken för dessa sjukdomar.³⁰⁰ Allt mer arbete riktas därför mot att leta efter sådana sällsynta genvarianter. Många misstänker emellertid att man inte kommer att kunna hitta huvuddelen av dem förrän man i stor skala börjat sekvensbestämma hela mänskliga genom.

Allt oftare under senare år har rapporter dykt upp som pekar på skillnader mellan kön och/eller folkgrupper vad gäller risken för olika sjukdomar. Man har t.ex. hittat ett ställe i genomets där människor med afrikansk bakgrund kan ha endera av två genvarianter som bara hos det ena könet är associerad med hur allvarligt man drabbas av astma.³⁰¹

Infektioner

Frågan om hur och när HIV-viruset överfördes till människa har kommit närmare ett svar tack vare genanalyser av ett nyligen hittat patientprov från 60-talet. Skillnaderna mot ett tidigare analyserat prov från 1959 var så stora att den sista gemensamma urfadern till de bägge virusen måste ha funnits minst 50 år tidigare. Detta innebär att HIV-viruset bör ha överförts till människa senast i början av 1900-talet.³⁰² Med gentekniska metoder har man vidare visat att HIV-viruset behöver hela 250 av cellens egna proteiner för att kunna föröka sig. Detta fick man reda på genom att stänga av var och en av människans cirka 20 000 protein-kodande gener i olika celler, infektera dem med HIV och undersöka i vilka

fall viruset inte kunde föröka sig. Resultaten gav forskarna många uppslag till tänkbara nya läkemedel och behandlingar.³⁰³

Genom att leta efter DNA i gamla rester av människoben från en av de äldsta byar där man vet att människor varit bofasta, brukat jord och haft boskap har man kunnat konstatera att människor redan för runt 9000 år sedan var infekterade av tuberkulos.³⁰⁴ Genom att jämföra DNA-sekvenser hos bakterien från olika delar av världen har man kunnat konstatera att bakteriens arvs massa skiljer sig betydligt mellan olika mänskliga samhällen, och att bakteriens släkträd stämmer överens med den gängse bilden av hur människan vandrat och jordbruket spridits över klotet.³⁰⁵ Under året har forskning dessutom avslöjat hur tuberkelbakterien bär sig åt för att överleva i den sura miljön inne i de vita blodkropparna³⁰⁶ och hur den betar sig för att under långa perioder undvika att göra sin bärare sjuk.³⁰⁷

Dessutom har sekvensbestämning av ett stort antal tuberkelbakteriers hela arvs massa visat i detalj hur det gått till då bakterien blivit resistent mot allt fler antibiotika. Utifrån den kunskapen har gentester designats som på några timmar kan tala om vilka antibiotika tuberkelbakterierna i en viss patient är resistent mot.³⁰⁸

Genstudier har under året visat hur malariaparasiten bär sig åt då den klättrar ut ur de röda blodkroppar den infekterat.³⁰⁹ Genom att slå ut en gen hos parasiten har forskare slagit fast att parasiten har ett mycket ovanligt sätt att tillverka ett av de ämnen som behövs för att bilda DNA. Denna kunskap hoppas man ska kunna användas för att designa nya läkemedel.³¹⁰

DNA-analyser av en nyligen upptäckt bakteriesjukdom hos Guyanas indianer har löst den segdragna frågan om syfilis uppkomst. Man har länge diskuterat om sjukdomen utvecklats från den spetälska, som länge funnits i Europa, eller om den överfördes till Europa från Amerika efter det att Colombus upptäckte kontinenten. Svaret är att spetälskan uppenbarligen funnits hos människor sedan långt före jordbruket, men att sjukdomen i Amerika utvecklades till att ge öppna sår i stället för svullnader. När européer kom, och hade mycket mer kläder på kroppen än indianerna, anpassade sig bakterien från att spridas mellan hudsår och hud till att spridas sexuellt.³¹¹

Även gener hos människan har visat sig påverka interaktionen mellan människa och sjukdomsalstrande mikroorganismer: Ytterligare en genvariant har hittats som påverkar risken att smittas av HIV-viruset,³¹² en som påverkar risken att drabbas av malaria,³¹³ en som påverkar risken att drabbas av bägge dessa sjukdomar på så sätt att den genvariant som skyddar mot malaria ökar risken för HIV,³¹⁴ samt en gen som påverkar risken för tuberkulos.³¹⁵

Cancer

Under 2008 har man bestämt DNA-sekvensen för hela genomet hos en blodcancer cell och jämfört med sekvensen från friska celler från samma patient. Sammanlagt tio genförändringar (mutationer) hittades i cancer cellen, varav två redan tidigare var kända som inblandade i cancers uppkomst. De övriga åtta mutationerna visade sig inte bara finnas i just den cell som sekvensbestämde utan i alla cancer celler hos patienten. En uppenbar uppgift för fortsatt forskning är att ta reda på vad dessa geners proteiner har för uppgifter i cellen och hur mutationerna kan bidra till att cancer utvecklas.³¹⁶

Vidare har man från 200 olika prover från hjärncancer celler (glioblastom) undersökt kopietal av olika DNA-regioner, användningen av alla cellernas gener och hur olika delar av genomet märkts in med speciella molekyler (metylgrupper). Därtill har man hos hälften av proverna sekvensbestämt över 600 gener, som man tidigare vetat kunnat vara inblandade i uppkomsten av cancer. Genom att väga samman resultaten från de olika undersökningarna har man lärt sig att en rad tidigare inte misstänkta proteiner deltar i de processer som leder till att tumören uppkommer.³¹⁷ En liknande studie gjordes för lungcancer, där över 600 gener från 188 olika tumörer sekvensbestämde. Man fann då 26 gener som ofta var muterade i cancer cellerna.³¹⁸ Samtidigt har man i ett tjugotal prover från hjärntumörer (gliom) respektive cancer i bukspottkörteln sekvensbestämt var och en av

cellens över 20 000 gener som beskriver proteiner. I genomsnitt hittades över 60 olika mutationer i varje cancerprov som undersöktes. Även om de exakta mutationerna skilde sig mellan olika tumörer, kunde man i bägge cancertyperna konstatera att de proteiner som drabbats deltog i ett fåtal olika processer i cellerna, där störningar således kan bidra till uppkomsten av cancer.^{319, 320}

Ett internationellt cancergenom-konsortium har skapats med forskningsorganisationer från tio länder. Konsortiet planerar att under en tioårsperiod analysera eller sekvensbestämma genomet i tumörceller och friska celler från 500 cancerpatienter vardera från 50 olika cancerformer.³²¹

Därtill har en rad nya ställen på genomet hittats där olika genvarianter påverkar risken att drabbas av någon cancertyp: tre ställen som påverkar risken för lungcancer,³²² ett som påverkar risken för blåscancer,³²³ sex ställen som påverkar risken för leukemi (kronisk lymfocytisk leukemi),³²⁴ fem ställen som påverkar risken för prostatacancer,³²⁵ sex som påverkar risken för hudcancer (melanom och/eller basalcellscancer),³²⁶ nio som påverkar risken för tjocktarmscancer,³²⁷ två för neuroblastoma³²⁸ och ett ställe som påverkar risken för bröstcancer.³²⁹

Hjärt- och kärlsjukdom, fetma och typ 2-diabetes

Experiment med genmodifierade möss har visat på en tänkbar förklaring till hur fet mat kan påverka risken för typ 2-diabetes (åldersdiabetes). Genom att mutera genen för ett protein kallat JNK1 på ett sådant sätt att proteinet inte kunde tillverkas i fettceller fick man fram möss som fastän de matades med mycket fet mat inte började utveckla ett förstadium till diabetes (metabolt syndrom).³³⁰

Forskare har upptäckt att en genvariant som är relativt vanlig hos amerikaner med afrikanskt ursprung gör att betablockerare ger mycket starkare skydd efter en hjärtinfarkt än hos dem med den normala genvarianten. Genen beskriver ett protein som styr aktiviteten hos det protein som läkemedlet binder och blockerar. Hos personer med den skyddande genvarianten tycks helt enkelt en del av det arbete som läkemedlet ska utföra redan vara gjort av personens egna proteiner.³³¹

Hos en rad personer där man har detaljerade uppgifter om hälsa, blodtryck och hjärtsjukdomar har man noga undersökt tre gener, som beskriver proteiner inblandade i regleringen av kroppens saltbalans och som man tidigare haft skäl att misstänka kan medverka i processer som leder till högt blodtryck. En rad sällsynta mutationer hittades, där man i många fall kunde visa att mutationen kraftigt ökar sannolikheten för högt blodtryck.³³²

Därtill har man hittat åtta ställen i genomet, där det tycks ligga gener, där skillnader i vanliga varianter ger en måttlig påverkan av risken för högt blodtryck,³³³ fem ställen som ger måttliga bidrag till risken för fetma,³³⁴ nio nya ställen som ger måttliga bidrag till risken för typ 2-diabetes, insulinresistens eller metabolt syndrom,³³⁵ ett ställe som påverkar risken för hjärtinfarkt³³⁶ och över tio ställen där genvarianter förefaller påverka halterna av olika blodfetter.³³⁷

Autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar

Ungdomsdiabetes är till skillnad från typ 2-diabetes en autoimmun sjukdom, som beror på att immunförsvaret angriper och förstör de celler som bildar insulin. Genmodifierade möss visar nu att bakterier i tarmarna tycks skydda mot denna autoimmunitet. Hos en musstam som spontant utvecklar diabetes slog man ut genen för ett protein (kallat MyD88), som behövs för att vita blodkroppar (fagocyter) snabbt ska upptäcka att man drabbats av bakterier och börja angripa dem. Dessa möss fick mycket mer bakterier i tarmarna än andra möss och utvecklade till skillnad från sina icke modifierade kusiner inte diabetes. Men om man födde upp mössen i steril miljö, så att inga andra bakterier än de som kommit från modern etablerade sig i deras tarmar kom diabetessjukdomen åter. Sålunda är det just bakterierna, inte genmodifieringen i sig, som skyddar mot diabetes.³³⁸

En rad ytterligare ställen i genomet har hittats, som tycks innehålla gener som påverkar risken att utveckla olika autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar såsom multipel skleros,³³⁹ ungdomsdiabetes,³⁴⁰ allvarliga tarminflammationer (inflammatorisk tarmsjukdom, Crohns sjukdom, ulcerös colit),³⁴¹ ledgångsreumatism,³⁴² SLE,³⁴³ psoriasis³⁴⁴ astma³⁴⁵ och ALS.³⁴⁶

Psykiska sjukdomar

Ett antal undersökningar har under året visat att kopietalsvariation har betydelse för uppkomsten av schizofreni. När forskare jämförde kopietal i olika delar av genomet mellan personer som drabbats av schizofreni och icke-drabbade upptäckte man att sällsynta kopietalsvarianter var tre gånger vanligare hos de drabbade. Dessa ovanliga kopietal fanns ofta i regioner av arvsmassan där det ligger gener för proteiner inblandade i nervers signalsystem.³⁴⁷

När forskare undersökte människor som drabbats av schizofreni, utan att sjukdomen funnits i släkten, fann man att det var åtta gånger vanligare än normalt att det inträffat förändringar i kopietalet av olika genregioner sedan föräldragenerationen.³⁴⁸ Då ett antal patienter undersöktes fann man två ovanliga kopietalsvarianter som endast dök upp hos sjuka och som påverkar gener för proteiner, som är verksamma i kopplingen mellan nervceller.³⁴⁹ I undersökningar av ett stort antal individer fann man ett antal områden som ofta försvunnit från genomet hos dem som drabbats av sjukdomen.^{350, 351}

I betydligt långsammare takt än man hittar gener som påverkar risken för olika sjukdomar börjar man också förstå hur dessa gener påverkar sjukdomsrisker. Till exempel har en gen, som man tidigare visste påverkar risken för både autism och inlärningsstörningar, nu visat sig beskriva ett protein som deltar i regleringen av tusentals olika gener i cellerna i en liten körtel i hjärnan (hypotalamus).³⁵²

En rad studier har gjorts för att identifiera gener eller regioner i genomet, där olika varianter kan påverka risken för psykiska sjukdomar. Tolv områden har hittats som påverkar risken för schizofreni,³⁵³ tre områden som påverkar risken för bipolär sjukdom (manodepressivitet),³⁵⁴ och ett område som påverkar risken för båda dessa sjukdomar.³⁵⁵ Därtill har noggranna studier av 88 familjer lett till att man hittat en handfull mycket ovanliga genvarianter som kraftigt ökar risken för olika rubbningar inom autism-spektrat.³⁵⁶

Missbruk

En rad rapporter under året kastar ljus över hur det kan komma sig att det är mycket svårt att komma ur alkohol- och drogmissbruk. Missbruk av alkohol eller narkotika leder till att arvsanlagen i belöningsregionen i hjärnan programmeras om (genom att kemiska grupper fästes på DNA-molekylerna och de proteiner dessa lindas runt) så att genavläsningen i dessa regioner stabilt förändras för lång tid framåt.^{357, 358, 359}

Undersökningar av en gen som påverkar risken för alkoholism har visat att högriskvarianten gör att man bara tillverkar hälften så mycket som normalt av det protein som fångar upp kroppens normala signaler om lycka och välbehag (opiater).³⁶⁰

Därtill har man under 2008 hittat ytterligare ett ställe i genomet där olika genvarianter ger olika risk för nikotinmissbruk,³⁶¹ två ställen som påverkar reaktionen på och upplevelsen av att provröka,³⁶² en gen som påverkar risken för alkoholmissbruk³⁶³ och två ställen som hos östasiater (eller i vart fall koreaner) kraftigt påverkar risken för alkoholmissbruk.³⁶⁴

Andra sjukdomar

För att göra det lättare att studera mekanismerna och orsakerna bakom den s.k. galna ko-sjukan (hos människa Creutzfeldt-Jakobs sjukdom) har forskare konstruerat en genmodifierad mus med en genförändring, som förekommer hos enstaka människor och hos dem kraftigt ökar risken för sjukdomen. Dessa möss utvecklar alla de normala symptomen på sjukdomen, såsom motoriska störningar och minnesförlust.³⁶⁵

Man har sedan länge vetat att en rad genvarianter kan ge en något ökad risk för maculadegeneration (problem i gula fläcken) som gör att man successivt förlorar synen. Man har också vetat att infektion av bakterien *Chlamydia pneumoniae* ökar samma risk. Nu har man dock upptäckt att personer som samtidigt bär en av de genvarianter som ger måttligt ökad risk och dessutom är infekterad av bakterien löper tolv gånger högre risk än - genomsnittet att drabbas av sjukdomen.³⁶⁶ Många forskare föreställer sig att vi i framtiden kommer att få allt mer kunskap om liknande kombinationer av riskgener och miljöfaktorer.

Vidare har under året två nya regioner i genomet hittats, där det kan finnas olika varianter av en gen som påverkar risken för makuladegeneration,³⁶⁷ två ställen som påverkar risken för Alzheimers sjukdom,³⁶⁸ en som kraftigt (två till fyra gånger) påverkar risken för njurskleros (och där högriskvarianten är betydligt vanligare bland amerikaner med afrikanskt än europeiskt ursprung),³⁶⁹ en gen som kan påverka risken för KOL,³⁷⁰ två ställen som kan påverka risken för benskörhet,³⁷¹ samt en gen som påverkar risken för åldersrelaterade hörselproblem.³⁷²

3.3 Genteknik i annan forskning

Människans historia

I en grotta i Oregon har forskare hittat över 14 000 år gamla rester av avföring. Genom att analysera små mängder DNA har man lyckats visa att avföringen kommer från människor som är släkt med dagens indianer. Detta flyttar tidpunkten för de första kända människorna på den amerikanska kontinenten ungefär 1000 år tillbaka i tiden.³⁷³

Analys av DNA från rester av 3000 år gamla grönländare visar inte på något släktskap med dagens inuiter eller indianer, men däremot med folkgrupper som idag bor i Sibirien.³⁷⁴

En obesvarad fråga har länge varit om boskapsskötseln spreds från östra till södra Afrika genom invandring eller genom att de som bodde i närheten av boskapsskötare själva med tiden tog över teknologin och kulturen. Nya DNA-analys tyder nu på att detta skedde genom invandring för ungefär 2000 år sedan, men att denna invandring var oberoende av invandringen av bantu-talande folk till samma områden.³⁷⁵

I två områden i nordvästra England har tester av genetiska markörer på Y-kromosomer och analys av efternamn (som borde vandra på samma sätt genom generationerna) visat att det förekom en kraftig invandring av skandinaver under vikingatiden.³⁷⁶

Evolution och domesticering

En rad upptäckter under året har gett exempel på vilka slags genförändringar som samlas hos jordbruksväxter då de domesticerats. Hos ris har man sett att förlusten av en DNA-bokstav i en gen gjort det möjligt för riskornen att bli bredare,³⁷⁷ och att en förändring i en annan gen lett till att antalet skott (strån) per planta och vinkeln mellan dem förändrats, vilket givit plats för fler korn per planta.^{378, 379} Förändringar i ytterligare en gen har gjort att plantan fått lättare att fylla kornen med näring.³⁸⁰ Vidare har man i högavkastade risorter hittat en förändring av en gen, som påverkat både antalet korn per vippa och plantans höjd.³⁸¹ Hos tomater har man samtidigt hittat en av de gener som varit ansvariga för att den odlade tomatplantans frukt är ungefär 1000 gånger så stor som den vildas.³⁸²

Omfattande jämförelser av DNA-sekvenser har bekräftat tidigare teorier om att de encelliga organismer som är närmast släkt med de flercelliga djuren är de s.k. choanoflagellaterna.³⁸³ Därtill har analyser av 19 olika områden på 169 olika fåglars arvs massa åstadkommit ett par ordentliga omstuvningar av det släktträd som fågelböckerna bygger på. I framtiden kommer därför doppingar att finnas bredvid flamingos, inte vid lommar. Tättingar och papegojor kommer att återfinnas invid varandra och nattskärnan hamna bredvid kolibrin.³⁸⁴ En annan studie som resulterat i lika förvånande resultat jämför 135 olika gener från 65 olika eukaryota organismer och har stuvat om ordentligt i systematikernas bild av hur olika grupper är släkt med varandra. Det förefaller till exempel som om

i stort sett alla fotosyntetiserande arter hör samman i en grupp, trots att tidigare systematik velat separera dem från varandra.³⁸⁵

Forskare som studerat vampyrers arvsanlag har konstaterat att de under sin utveckling mot att bli blodsugare tre gånger duplicerat genen för ett enzym i sin saliv som bryter ner koagulerat blod.³⁸⁶

Många ettåriga och fleråriga blommor (perenner) är nära släkt med varandra. Under evolutionens gång har det flera gånger inträffat att en flerårig blomma utvecklats från en ettårig. Experiment med den ettåriga växten backtrav visar att detta inte kräver några komplicerade genetiska förändringar. Genom att minska proteinproduktionen från endast två gener erhöles en planta som inte bara överlevde vintern utan på många andra sätt anpassade sig.³⁸⁷

Gener som påverkar livslängd, kroppslängd och äkten-skaplig harmoni

Med samma metoder som man letar efter gener som påverkar risken för olika sjukdomar kartläggs också gener hos människan som påverkar andra egenskaper. Forskare från Stockholm har till exempel under året rapporterat att vilken variant man har av genen för ett protein som bryter ner insulin påverkar mäns men inte kvinnors livslängd.³⁸⁸ Andra forskare har hittat två gener som påverkar mäns risk för tidigt hårfall.^{389, 390} Samtidigt har det rapporterats om två gener som kan finnas i olika varianter och som påverkar hårets form.^{391, 392}

Sedan tidigare känner man till ett tiotal gener, som kan variera mellan olika människor och som påverkar mängden pigment och därmed hudfärg. Nu har ytterligare en gen hittats som både påverkar hudfärg och förmågan att bli solbränd.³⁹³ Däremot har man tidigare inte känt till så många gener som påverkar kroppslängd, men under året har mer än 40 sådana gener identifierats. Var och en av dem har dock mycket liten effekt. Sammantaget förklarar dessa gener endast 5 % av arvets bidrag till variationen i kroppslängd. För en av generna med starkast effekt är den genomsnittliga skillnaden mellan människor med den "långa" respektive "korta" varianten på bägge kromosomerna bara 0,44 cm.³⁹⁴

Svenska forskare har under året visat att vilken variant en man har av genen för mottagarproteinet för signalämnet vasopressin, påverkar harmonin i mannens eventuella (heterosexuella) kärleksförhållande. När en rad frågor ställdes till både mannen och hans kvinna och svaren omvandlades till ett mått på styrkan i deras förbindelse visade det sig att om mannen hade två exemplar av den ena genvarianten blev den genomsnittliga styrkan på bindningen 48,0. Hade mannen däremot en genvariant av varje blev styrkan 46,3 och om han hade två exemplar av den andra genvarianten blev styrkan 45,5. Sannolikheten för en kris eller hot om skilsmässa i relationen var i de tre fallen 15 %, 16 % respektive 34 %. Andelen par som inte var gifta utan "bara" sambor var 17 %, 16 % respektive 32 %.³⁹⁵ Denna upptäckt väckte stor uppmärksamhet, eftersom man sedan tidigare visste att skillnader i just denna gen är orsaken till att åkersorkar är polygama medan amerikanska präriesorkar är monogama.³⁹⁶

Hur kroppen fungerar

Under senare år har allt fler beskrivningar kommit av hur miljöfaktorer för lång tid framåt kan påverka hur vi använder våra arvsanlag. Miljöfaktorerna påverkar hur olika celler fäster kemiska grupper på DNA-molekylen och de proteiner denna lindrar sig kring. Dessa kan sedan sitta kvar i årtionden och påverka vilka gener cellerna använder. Nu har forskare visat att människor som låg som foster i sina mödrars magar under en allvarlig svält i Nederländerna 1944 - 45 nu, sex decennier senare, har betydligt färre s.k. metylgrupper fästade på sitt DNA än syskon av samma kön som inte upplevde denna svält som foster.³⁹⁷

Svenska forskare har undersökt om det finns skillnader i hur mycket olika gener används i hjärnbarken mellan män och kvinnor samt mellan hanar och honor hos två primater,

makaker och marmosetter. Det visade sig att användningen av hundratals gener skilde sig mellan de manliga och kvinnliga hjärnbarkerna, både hos människor och hos makaker, medan antalet var mindre än tio hos marmosetter. Över åttio av dem som skilde mellan män och kvinnor skilde också mellan makaker av de två könen.³⁹⁸

För att bättre förstå biologin bakom de depressioner som ibland drabbar kvinnor efter en förlossning har forskare tagit fram en genmodifierad mus, som saknar genen för mottagarproteinet för ett signalämne i nervsystemet (GABA). Resultatet blev att musen efter en förlossning visade depressiva och nervösa symptom och inte brydde sig om sina avkommor på normalt sätt.³⁹⁹ Andra forskare, som försöker förstå hur längden på extremiteter regleras, satte in en misstänkt gen från en fladdermus i en vanlig mus, vilken fick 6 % längre framben än normalt.⁴⁰⁰

Ekologi

Under de senaste åren har man med hjälp av genteknik kunnat studera hela samhällen och ekosystem av levande organismer utan att behöva identifiera eller odla de konkreta organismer som ingår. Man har helt enkelt samlat in biologiskt material, slagit sönder det, renat fram DNA, sekvensbestämt och analyserat. På så sätt har man nu i detalj börjat undersöka bakteriesamhällen på olika ställen på och i vår kropp. Till exempel har under året en undersökning presenterats av bakteriesamhällena i armvecken hos fem personer, där man hittade DNA som måste ha kommit från 113 olika bakterietyper.⁴⁰¹

I en betydligt större undersökning studerades tarmbakterier i avföringen från 59 olika däggdjur. Resultatet visade att både skillnader i diet och skillnader i släktskap mellan arterna bidrar till att förklara skillnaderna hos bakteriesamhällena mellan olika arter.⁴⁰² När man undersökte bakteriesamhällena i tarmen hos personer som behandlats respektive inte behandlats med antibiotika såg man dramatiska skillnader, ungefär en tredjedel av de olika sorterna av bakterier påverkades. Detta förvånade forskarna eftersom antibiotikabehandlingen ifråga inte ger några märkbara effekter på hur tarmen fungerar.⁴⁰³

Även helt andra miljöer än människokroppen har studerats på detta sätt. I en stor undersökning har man kartlagt och jämfört bakterie- och virussamhällena i över 40 olika miljöer, från underjordiska gruvor över saltbassänger till korallrev och fiskodlingar.⁴⁰⁴ Man har studerat bakteriesamhällena på olika djup i marken,⁴⁰⁵ hos odlade respektive vilda havssvampar,⁴⁰⁶ i skogsmark före och efter avverkning och efter skogsbrand,⁴⁰⁷ i en inomhusdamm,⁴⁰⁸ i surdegar från belgiska bagerier,⁴⁰⁹ i parmesanost under olika stadier av mognad⁴¹⁰ och i torrfermenterade korvar.⁴¹¹

Man kan även använda denna teknik för att direkt i olika ekosystem leta efter gener man tror sig kunna ha användning för. Till exempel har man hos bakterier i jorden letat efter gener för proteiner, som hindrar svampar från att växa. Detta för att kunna använda dem i kampen mot svampangrepp i jord- och skogsbruk. Sammanlagt hittades 39 tänkbara gener, som nu analyseras och undersöks vidare.⁴¹²

Barkodning

Barkodning är en taxonomisk metod med vilken man, utifrån sekvensen av ett mindre DNA-fragment, kan identifiera arter. För att en barkod-gen ska kunna kallas universell, måste det finnas en stor variation i fragmentets DNA-sekvens mellan arter. Samtidigt bör sekvensvariationen inom en art vara så låg som möjligt. Tidigare har forskare identifierat en lämplig gen att använda som barkod för att artbestämma olika djurarter. Nu har man för första gången identifierat en universell barkod-gen som skulle kunna användas för att skilja de flesta av jordens blomväxter åt.

Forskarna testade sammanlagt åtta potentiella barkod-gener. Bäst resultat erhöles när man använde sig av ett fragment från plastidgenen *matK*, en gen vars sekvens skiljer sig åt mellan olika växtarter men som är näst intill identisk mellan individer av samma art. Identifieringen av detta DNA-fragment ger forskarna ett verktyg att skilja arter åt även om de för blotta ögat kan tyckas identiska. Projektet är ett samarbete mellan USA, Storbritannien, Costa Rica och Sydafrika, och det är i de två sistnämnda länderna man gjort de första undersökningarna. Forskarteamet lyckades bl.a. identifiera 1600 exemplar av

orkidéer insamlade i Costa Rica, och man upptäckte bl.a. att det man tidigare antagit var samma art i själva verket är två separata arter.⁴¹³

Klona gamla djupfrysta djur

Under året har japanska forskare rapporterat att de lyckats klona en mus, som dog för 16 år och legat nedfrusen vid minus 20 grader sedan dess. Detta kastar nytt ljus över frågan om det kan bli möjligt att klona utdöda arter, där man (som för mammuten) ibland påträffar relativt välbevarade djupfrysta exemplar.⁴¹⁴

4. Referenser

- 1 Följande tidskrifter har gått igenom: Nature, Science, Nature Biotechnology, Nature Genetics, Trends in Biotechnology, Current Opinion in Biotechnology, Biotechnology Advances, Applied and Environmental Microbiology, Metabolic Engineering, Molecular Therapy, Gene Therapy, Trends in Molecular Medicine, Pharmacogenetics and Genomics, Cloning and Stem Cells, Diagnostic Molecular Pathology, Stem Cells, Nature Medicine, Nature Review Microbiology, Molecular Biology and Evolution, Human Molecular Genetics, Genome research, Public Library of Science Biology (PloS Biology), Transgenic Research, Plant Biotechnology Journal, PLoS Genetics, PLoS ONE, Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States, Molecular Breeding, Molecular Ecology, Plant Physiology, Biotechnology Advances, Entomologia Experimentalis et Applicata, Journal of Experimental Botany, Biotechnology Letters, Trends in Plant Science, International Journal of Phytoremediation, Environmental Science and Technology samt Journal of Agricultural and Food Chemistry.
- 2 Woodyer et al, Applied and Environmental Microbiology 74:2967 (2008)
- 3 Jongh & Nielsen, Metabolic Engineering 10:87 (2008)
- 4 Herrero et al, Metabolic Engineering 10:78 (2008)
- 5 Gonzalez-Ramos et al, Applied and Environmental Microbiology 74:5533 (2008)
- 6 Santos et al, Applied and Environmental Microbiology 74:3291 (2008)
- 7 Gentekniknämndens rapport Genteknikens utveckling 2007
- 8 Ramirez & Ambrona, Applied and Environmental Microbiology 74:2129 (2008)
- 9 Collinge et al, European Journal of Plant Pathology 121:217 (2008)
- 10 Eamens et al, Plant Physiology, 147:456 (2008); Prins et al, Molecular Plant Pathology 9:73 (2008); Price & Gatehouse, Trends in Biotechnology 26:393 (2008)
- 11 Checkbiotech December 19 (2008)
- 12 Pinedo et al, ACS Chemical Biology 3:791 (2008)
- 13 Dong et al, Transgenic Research 17:47 (2008)
- 14 Jung et al, Electronic Journal of Biotechnology 11(2008)
- 15 Wu et al, Science 321:1676 (2008)
- 16 Checkbiotech, March 8 (2008); IITA, <http://www.iita.org>
- 17 Arvanioyannis et al, International Journal of Food Science and Technology 43:1871 (2008)
- 18 Checkbiotech, October 28 (2008); Elisabeth Finkel, Science (News Focus) 321:1629 (2008)
- 19 Checkbiotech February 15 (2008); Plant Research International, <http://pri.wur.nl>
- 20 Wu et al, Biotechnology Letters 30:547 (2008)
- 21 Checkbiotech, February 12; Borovsky et al, Journal of Experimental Biology 206:3869 (2003)
- 22 Checkbiotech October 8 (2008)
- 23 CheckBiotech June 18 (2008)
- 24 The African Agricultural Technology Foundation, <http://www.aatf-africa.com>
- 25 ScienceDaily August 4 (2008)
- 26 Gao et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 105:16398 (2008)
- 27 Castiglioni et al, Plant Physiology 147:446 (2008)
- 28 Pasquali et al, Plant Cell Reports 27:1677 (2008)
- 29 CheckBiotech December 11 (2008); <http://www.arcadiabio.com/>; <http://www.aatf-africa.org/>
- 30 Bhomkar et al, Molecular Breeding 22:169 (2008)
- 31 Hong-Bo et al, Biotechnology Advances 26:503 (2008)
- 32 Zhu et al, Trends in Plant Science 12:1360 (2007)
- 33 Ufaz & Galili, Plant Physiology 147:954 (2008)
- 34 Bicar et al, Transgenic Research 17:59 (2008)
- 35 Rommens et al, Plant Biotechnology Journal 6:843 (2008)
- 36 Världshälsoorganisationen (WHO), <http://www.who.int/en/>
- 37 GMO Compass, <http://www.gmo-compass.org>; <http://www.goldenrice.org/index.html>
- 38 Philippine Rice Research Institute, <http://www.philrice.gov.ph>
- 39 Aluru et al, Journal of Experimental Botany 59:3551 (2008)
- 40 Lopez et al, Journal of Experimental Botany 59:213 (2008); Information Systems for Biotechnology (ISB) News Report, February (2008)
- 41 Jayaraj et al, Transgenic Research 17:489 (2008)
- 42 Butelli et al, Nature Biotechnology 26:1301 (2008)
- 43 Bub et al, European Journal of Clinical Nutrition 47:99 (2008)
- 44 Rommens et al, Plant Biotechnology Journal 6:870 (2008)
- 45 Lee et al, Plant Cell Tissue and Organ Culture 92:47 (2008)
- 46 Neelam et al, Journal of Experimental Botany 59:2337 (2008); CheckBiotech, April 8 (2008)
- 47 Morris et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 105:1431 (2008)
- 48 Truksa et al, Molecular Breeding 23:1 (2009)
- 49 Kajikawa et al, Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 72:435 (2008)
- 50 Forskning och Framsteg 5/08 sid 40-43 (maj 2008)

-
- 51 Forskning och Framsteg 5/08 sid 40-43 (maj 2008)
 - 52 Person et al, Molecular Therapy 16:1891 (nov 2008)
 - 53 News, Nature Biotechnology 26:249 (2008)
 - 54 News, Nature Biotechnology 26:961 (2008)
 - 55 Nature Biotechnology 26:1205 (2008)
 - 56 NewsNature Biotechnology 26:250 (2008)
 - 57 News, Science 322:1622 (2008)
 - 58 News, Nature Biotechnology 26:1317 (2008)
 - 59 The CAMMS223 Trial Investigators, New England Journal of Medicine. 359:1786 (2008).
 - 60 Chen et al, Applied and Environmental Microbiology 74:1820 (2008)
 - 61 Jung et al, Applied and Environmental Microbiology 74:1972 (2008)
 - 62 Goo et al, Applied and Environmental Microbiology 74:1167 82008)
 - 63 Wells & Mercenier, Nature Reviews Microbiology 6:349 (2008)
 - 64 Se referens 63
 - 65 Agarwal et al, Transgenic Research 17:881 (2008)
 - 66 Zhou et al, Plant Biotechnology Journal 6:897 (2008)
 - 67 Rival et al, Transgenic Research 17:503 (2008)
 - 68 Decker & Reski, Bioprocess and Biosystems Engineering 31:3 (2008); <http://www.greenovation.com>
 - 69 Hashizume et al, Transgenic Research 17:1117 (2008)
 - 70 Qian et al, Transgenic Research 17:621 (2008)
 - 71 Yang et al, Biochemical and Biophysical Research Communication 365:334 (2008)
 - 72 Lenzi et al, Transgenic Research 17:1091 (2008)
 - 73 Rosales-Mendoza et al, Plant Cell Reports 27:79 (2008)
 - 74 Youm et al, Biotechnology Letters 30:1839 (2008)
 - 75 D'Aoust et al, Plant Biotechnology Journal 6:930 (2008)
 - 76 McCormick et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 105:10131 (2008)
 - 77 Checkbiotech, December 5 (2008); SemBioSys, <http://www.sembiosys.com/>
 - 78 News Nature Biotechnology 26:725 (2008)
 - 79 News, Nature 453:435 (2008)
 - 80 Brunetti et al, Cloning and Stem Cells 10:409 (2008)
 - 81 News in Brief, Nature 451:1041 (2008)
 - 82 Lynd, Current Opinion in Biotechnology 19:199 (2008)
 - 83 News, Nature Biotechnology 26:1319 (2008)
 - 84 Trinh et al, Applied and Environmental Microbiology 74:3634 (2008)
 - 85 Atsumi & Liao, Applied and Environmental Microbiology 74:7802 (2008)
 - 86 Atsumi et al, Nature 451:86 (2008)
 - 87 Atsumi et al, Metabolic Engineering 10:305 (2008)
 - 88 Fukuda et al, Trends in Biotechnology 26:668 (2008)
 - 89 Qin et al, Chinese Journal of Catalysis 29:41 (2008)
 - 90 Gressel, Plant Science 174:246 (2008)
 - 91 Lynd, Current Opinion in Biotechnology 19:199 (2008)
 - 92 Chisti, Trends in Biotechnology 26:126 (2008)
 - 93 Pirkov et al, Metabolic Engineering 10:276 (2008)
 - 94 Yu & Stephanopoulos, Metabolic Engineering 10:24 (2008)
 - 95 Lee et al, Applied and Environmental Microbiology 74:6908 (2008)
 - 96 Wattanachaisareekul et al, Metabolic Engineering 10:246 (2008)
 - 97 ICON, <http://icon.slu.se/ICON/index.htm>
 - 98 Muñoz-Bertomeu, Metabolic Engineering 10:166 (2008)
 - 99 Singh et al, Applied and Environmental Microbiology 74:2924 (2008)
 - 100 Singh et al, Biotechnology and Bioengineering 99:333 (2008)
 - 101 Li et al, Applied and Environmental Microbiology 74:971 (2008)
 - 102 Wang et al, Biochemical and Biophysical Research Communications 365:453 (2008)
 - 103 Guo et al, Chemosphere 72:1020 (2008)
 - 104 Hsieh et al, Journal of Hazardous Materials 161:920 (2008)
 - 105 Nagata et al, The Journal of Toxicological Sciences 33:371 (2008)
 - 106 Checkbiotech November 12 (2008); International Journal of Phytoremediation 9:487 (2007)
 - 107 Hillson et al, Applied and Environmental Microbiology 73:7615 (2007)
 - 108 Yoshida et al, Applied and Environmental Microbiology 74:6730 (2008)
 - 109 Jiang et al, Science 319:1387 (2008)

-
- 110 Gibson et al, *Science* 319:1215 (2008)
 - 111 Liu Clarke et al, *Plant Cell Reports* 27:1027 (2008)
 - 112 Zhao et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:7219 (2008)
 - 113 International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA), <http://www.isaaa.org>
 - 114 United States Department of Agriculture, <http://usda.mannlib.cornell.edu/usda/nass/Acre/2000s/2008/Acre-06-30-2008.pdf>
 - 115 Jane Qui, *Nature* (News Feature) 455:850 (2008)
 - 116 Europabio, <http://www.europabio.org>
 - 117 EU: s gemensamma sortlista, http://ec.europa.eu/food/plant/propagation/catalogues/index_en.htm
 - 118 Gómez-Barbero et al, *Nature Biotechnology* 26:384 (2008)
 - 119 Statens Jordbruksverk, <http://www.sjv.se>
 - 120 Warwick et al, *Molecular Ecology* 17:1387 (2008)
 - 121 Checkbiotech June 13 (2008); *Functional Plant Biology* 34:1055 (2007)
 - 122 D'Hertefeldt et al, *Biology Letters* 4:314 (2008)
 - 123 Duan et al, *PLoS ONE* 1:e1415 (2008)
 - 124 Babendrier et al, *Entomologia Experimentalis et Applicata* 126:148 (2008)
 - 125 Lawo & Romeis, *Biological Control* 44:389 (2008)
 - 126 Rauschen et al, *Transgenic Research* DOI 10.1007/s11248-008-9207-2 (2008)
 - 127 Chen et al, *PLoS ONE* 3:e2284 (2008)
 - 128 Alvarez-Alfageme et al, *Transgenic Research* 17:943 (2008)
 - 129 Icoz et al, *Journal of Environmental Quality* 37:647 (2008)
 - 130 Icoz & Storsky, *Soil Biology and Biochemistry* 40:559 (2008)
 - 131 Tabashnik et al, *Nature Biotechnology* 26:199 (2008)
 - 132 Moar et al, *Nature Biotechnology* (Correspondence) 26:1072 (2008)
 - 133 Demanèche et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:3957 (2008)
 - 134 News, *Nature* 453:9 (2008)
 - 135 News, *Nature Biotechnology* 26:839 (2008)
 - 136 News Feature, *Nature Biotechnology* 26:509 (2008)
 - 137 Se referens 136
 - 138 Se referens 136
 - 139 Se referens 136
 - 140 News Feature, *Nature Biotechnology* 26:509 (2008)
 - 141 Donnelly et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:279 (2008)
 - 142 Peters et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:631 (2008).
 - 143 Research Highlights, *Nature Medicine* 14:1026 (2008)
 - 144 Xu et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:449 (2008)
 - 145 Kohlrausch et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:599 (2008)
 - 146 Gu et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:721 (2008)
 - 147 Smith et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:231 (2008)
 - 148 Munafo et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:121 (2008)
 - 149 Ulrich et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:141 (2008)
 - 150 Gentekniknämndens rapport, *Genteknikens utveckling* 2007
 - 151 Director's Challenge Consortium for the Molecular Classification of Lung Adenocarcinoma et al, *Nature Medicine* 14:822 (2008)
 - 152 Yu et al, *Cancer Cell* 13:48 (2008)
 - 153 News of the Week, *Science* 319:1022 (2008)
 - 154 News; *Nature* 455:1155 (2008)
 - 155 News Focus, *Science* 319:274 (2008)
 - 156 <https://psynomics.com/products.php>, 2009-01-19
 - 157 News, *Science* 322: 357 (okt 2008)
 - 158 News in Brief, *Nature Medicine* 14:475 (2008)
 - 159 *Läkartidningen* 105:800 (2008)
 - 160 Bodmer & Bonilla, *Nature Genetics* 40:695 (2008)
 - 161 News, *Nature* 453:570 (2008)
 - 162 News, *Science* 322:357 (2008)
 - 163 News, *Nature Medicine* 14:589 (2008)
 - 164 McBride et al, *Nature Genetics* 40:939 (2008)
 - 165 Se referens 164
 - 166 Janssens et al, *American Journal of Human Genetics* 82:593 (2008)
 - 167 Walum et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:14153 (2008)
 - 168 Young et al, *Nature* 17:429:754 (2004)

169 News, *Science* 322:892 (2008)

170 Wheeler et al. *Nature* 452:872 (2008).

171 Se referens 170

172 Wang et al, *Nature* 456:60 (2008)

173 Forskning och framsteg, 5/08 sid 34-39 (2008)

174 Bentley et al, *Nature* 456:53 (2008)

175 Editorial, *Nature* 456:1 (2008)

176 News, *Nature Biotechnology* 26:256 (2008)

177 News, *Nature* 455:1014 (2008)

178 Pihlak et al, *Nature Biotechnology* 26:676 (2008)

179 Fan et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:16266 (2008)

180 British Fertility Society Policy and Practice Guidelines, *Human Fertility* 11:71 (2008)

181 News, *Nature* 456:288 (2008)

182 Lambertz et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:6465 (2008)

183 Lambertz et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:6060 (2008)

184 Liu et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:1502 (2008)

185 Lalonde et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:4354 (2008)

186 Gordon et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:1704 (2008)

187 Ridley et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:2492 (2008)

188 Qiao et al, *The Lancet Oncology* 9:929 (2008)

189 Poeta et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:7439 (2008)

190 Wattiau et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74: 4005 (2008)

191 Maeta et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74: 3306 (2008)

192 Miller et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74: 2200 (2008)

193 Ecker et al, *Nature Reviews Microbiology* 6:553 (2008)

194 Rothschild & Plastow, *Trends in Biotechnology* 26:21 (2008)

195 Charllier et al, *Nature Genetics* 40:449 (2008)

196 News of the Week, *Science* 321:1026 (2008)

197 Schulze et al, *Pharmacogenetics & Genomics* 18:477 (2008)

198 News in Brief, *Nature Medicine* 14:591 (2008)

199 Nikol et al, *Molecular Therapy* 16:972 (2008);

200 Bainbridge et al, *New England Journal of Medicine* 358:2231 (2008)

201 Maguire et al, *New England Journal of Medicine* 358:2240 (2008)

202 Chiocca et al, *Molecular Therapy* 16:618 (2008)

203 Sonabend et al, *Stem Cells* 26:831 (2008)

204 Foloppe et al, *Gene Therapy* 15: 1361 (2008)

205 Shin et al, *Molecular Therapy* 16:854 (2008)

206 Niwano et al, *Molecular Therapy* 16:1026 (2008)

207 Fernandes et al, *Molecular Therapy* 16:1243 (2008)

208 Bergami et al, *Gene Therapy* 15:504 (2008)

209 Gubbels et al, *Nature* 455:537 (2008)

210 Draper et al, *Nature Medicine* 14:819 (2008)

211 Kiuru & Crystal, *Gene Therapy* 15:329 (2008)

212 Allen et al, *Molecular Therapy* 16:1556 (2008)

213 Flager et al, *Gene Therapy* 15:1035 (2008)

214 Mikkelsen et al; *Nature* 454:49 (2008)

215 Huangfu et al, *Nature Biotechnology* 26:795 (2008)

216 Huangfu et al, *Nature Biotechnology* 26:1269 (2008)

217 Stadtfeld et al, *Science* 322:945 (2008)

218 Okita et al, *Science* 322:949 (2008)

219 Park et al, *Cell* 134:877 (2008)

220 Dimos et al, *Science* 321:1218 (2008)

221 Schenke-Layland et al, *Stem Cells* 26:1537 (2008)

222 Aoi et al, *Science* 321:699 (2008)

223 Aasen et al, *Nature Biotechnology* 26:1276 (2008)

224 Conrad et al, *Nature* 456:344 (2008)

225 Nakatsuji et al, Correspondence, *Nature Biotechnology* 26:739 (2008)

226 News in Brief, *Nature Medicine* 14:475 (2008)

227 French et al. *Stem Cells* 26:485 (2008)

228 News, Nature 452:670 (2008)

229 Spits et al, Nature Biotechnology 26:1361 (2008)

230 News, Nature Biotechnology 26:598 (2008)

231 News, Nature 452:670 (2008)

232 News, Nature Biotechnology 26:1320 (2008)

233 Daadi et al, PLoS ONE 3:e1644, (2008)

234 Dwyer et al, Journal of Neuroscience 28:6537 82008)

235 Kron et al, Nature Biotechnology 26:443 (2008)

236 Wianny et al, Stem Cells 26:1444 (2008)

237 Osakada et al, Nature Biotechnology 26:215 (2008)

238 Agarwal et al, Stem Cells 26:1117 (2008)

239 Yang et al, Nature 453:524 (2008)

240 Nature News 452:786 (2008)

241 News in Brief, Nature 453:577 (2008)

242 News, Nature Biotechnology 26:721 (2008)

243 News, Nature 456:559 (2008)

244 Reyes et al. Blood 98:2615 (2001)

245 News in Brief; Nature 455:849 (2008)

246 Chang et al, Stem Cells 26:1901 (2008)

247 Cheng et al, Molecular Therapy 163:571 (2008)

248 Grauss et al, Stem Cells 26:083 (2008)

249 Morigi et al, Stem Cells 26:2075 (2008)

250 Gandina et al, Stem Cells 26:638 (2008)

251 Leong et al, Nature 456:804 (2008)

252 King et al, Nature 451:783 (2008)

253 Srivastava et al, Nature 454: 955 (2008)

254 Putnam et al, Nature 453:1064 (2008)

255 Warren et al, Nature 453:175 (2008)

256 Miller et al, Nature 456:387 (2008)

257 Ming et al, Nature 452:991(2008)

258 Rensing et al, Science 319:64 82008)

259 Abad et al, Nature Biotechnology 26:909 (2008)

260 Martin et al, Nature 452:88 (2008)

261 Amadou et al, Genome Research 18:1472 (2008)

262 Salzberg et al BMC Genomics 9:204 (2008)

263 Thomson et al, Genome Research 18:1624 (2008)

264 Holt et al, Nature Genetics 40:987 (2008)

265 Stinear et al, Genome Research 18:729 (2008)

266 Wheeler et al. Nature 452:872 (2008).

267 Wang et al, Nature 456:60 (2008)

268 Bentley et al, Nature 456:53 (2008)

269 Ley et al, Nature 456:66 (008)

270 McCarroll et al, Nature Genetics 40:166 (2008)

271 Kidd et al, Nature 453:56 (2008)

272 Bruder et al, American Journal of Human Genetics 82:763 (2008)

273 Se referens 170, 171, 172, 174

274 News, Nature Biotechnology 26:256 (2008)

275 News; Nature 451:234 (2008)

276 Editorial, Nature 451:745 (2008)

277 Jakobsson et al, Nature 451:998 (2008)

278 Li et al, Science 319:1100 (2008)

279 Novembre et al, Nature 456:98 (2008)

280 Wang et al, Nature 456:470 (2008)

281 Pan et al, Nature Genetics 40:1413 (2008)

282 Torarinsson et al, Genome Research 18:242 (2008)

283 Dinger et al, Genome Research 18:1433 (2008)

284 Nagano et al, Science 311:1717 (2008)

285 Meissner et al; Nature 454:766 (2008)

286 Barrera et al, Genome Res. 18:46 (2008)

287 Cloonan et al, Nature Methods 5:613 (2008)
288 Lister et al, Cell 133:523-536 (2008)
289 Rakyan et al, Genome Research 18:1518 (2008)
290 Frith et al, Genome Research 18:1-12, 2008
291 News, Nature 455:845 (2008)
292 Tarassov et al, Science 320:1465 (2008)
293 Yu et al, Science 322:104 (2008)
294 News, Nature 454:264 (2008)
295 Hughes et al, PLoS Biology 6:e98 (2008)
296 Emilsson et al, Nature 452:423 (2008)
297 Chen et al, Nature 452:429 (2008)
298 Kohanski et al, Cell 135: 679 (2008)
299 News Feature, Nature 456:18 (2008)
300 Bodmer & Bonilla, Perspective, Nature Genetics 40:695 (2008)
301 Seibold et al, Human Molecular Genetics 17:2681(2008)
302 Worobey et al, Nature 455:661 (2 2008)
303 Brass et al, Science X:921-926 (2008)
304 Hershkovitz et al, PLoS ONE 3:e3426 (2008)
305 Hershberg et al, PLoS Biology 6:e311 (2008)
306 Vandal et al, Nature Medicine 14:849 (2008)
307 Raghavan et al, Nature 454:717 (2008)
308 News, Nature Medicine 14:904 (2008)
309 Yeoh et al, Cell 131:1072 (2007)
310 Ting et al, Nature Medicine 14:954 (2008)
311 Harper et al, PLoS Neglected Tropical Diseases. 2:e148.(2008)
312 Loeuillet et al, PLoS Biology 6:e32 (2008)
313 Fry et al, Human Molecular Genetics 17 (2008)
314 He et al, Cell Host & Microbe 4:52 (2008)
315 Herb et al, Human Molecular Genetics 17:1052 (2008)
316 Ley et al, Nature 456:66 (2008)
317 The Cancer Genome Atlas Research Network Nature 455:1061(2008)
318 Ding et al, Nature 455:1069 (2008)
319 Parsons et al, Science 321:1807 (2008)
320 Jones et al, Science 321:1801 (2008)
321 News, Nature Biotechnology 26:722 (2008)
322 McKay et al, Nature Genetics 40:1404 (2008); Wang et al, Nature Genetics 40:1407 (2008); Hung et al, Nature 452:633 (2008); Thorgeirsson et al, Nature 452:638 (2008)
323 Kimeny et al, Nature Genetics 40:1307 (2008)
324 Di Bernardo et al, Nature Genetics 40:1204 (2008)
325 Sun et al, Nature Genetics 40:1153 (2008); Eeles et al, Nature Genetics 40:316 (2008); Thomas et al, Nature Genetics 40:310 (2008); Gudmundsson et al, Nature Genetics 40:281 (2008)
326 Gudbjartsson et al, Nature Genetics 40:886 (2008); Brown et al, Nature Genetics 40: 838 (2008); Stacey et al, Nature Genetics 40: 1313 (2008)
327 COGENT Study, Nature Genetics 40:1426 (2008); Tomlinsson et al, Nature Genetics 40:623 (2008); Tenesa et al, Nature Genetics 40:631 (2008); Jaeger et al, Nature Genetics 40:26 (2008); Valle et al, Science 321:1361 (2008)
328 Maris et al, New England Journal of Medicine 358:2585 (2008); Mosse et al, Nature 455:930 (2008); Hen et al, Nature 455:971 (2008); George et al, Nature 455:975 (2008)
329 Stacey et al, Nature Genetics 40:703 (2008)
330 Sabio et al, Science 322:1539 (2008)
331 Liggett et al, Nature Medicine 14:510 (2008)
332 Weizhen et al, Nature Genetics 40:592 (2008)
333 Oniki et al, Pharmacogenetics & Genomics 18:275 (2008); Kato et al, Human Molecular Genetics 17:617 (2008)
334 Benzinou et al, Nature Genetics 40:943 (2008); Benzinou et al, Human Molecular Genetics 17:1916 (2008); Liu et al, Human Molecular Genetics 17:1803 (2008); Loos et al, Nature Genetics 40:768 (2008); Chambers et al, Nature Genetics 40:716 (2008)
335 Love-Gregory et al, Human Molecular Genetics 17:1695 (2008); Zeggini et al, Nature Genetics 40:638 (2008); Yasuda et al, Nature Genetics 40:1092 (2008); Unoki et al, Nature Genetics 40:1098 (2008)
336 Broadbent et al, Human Molecular Genetics 17:806 (2008)
337 Kathiresan et al, Nature Genetics 40:189 (2008); Willer et al, Nature Genetics 40:161 (2008); Kooner et al, Nature Genetics 40:149 (2008)

338 Wen et al, Nature 455:1109 (2008)

339 Aulchenko et al, Nature Genetics 40:1402 (2008)

340 Cooper et al, Nature Genetics 40:1399 (2008)

341 Kugathasan et al, Nature Genetics 40:1211 (2008); McCarroll et al, Nature Genetics 40:1107 (2008); Barrett et al, Nature Genetics 40: 955 (2008); Fisher et al, Nature Genetics 40:710 (2008); Franke et al, Nature Genetics 40:713 (2008), Kozyrev et al, Nature Genetics 40:211 (2008)

342 Suzuki et al, Nature Genetics 40:1224 (2008); Raychaudhuri et al, Nature Genetics 40:1216 (2008); Barton et al, Nature Genetics 40:1156 (2008); Miyamoto et al, Nature Genetics 40:994 (2008); The International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics et al, Nature Genetics 40: 04 (2008); Nath et al, Nature Genetics 40:152 (2008); Graham et al, Nature Genetics 40:83 (2008); Musone et al, Nature Genetics 40:1062 (2008); Graham et al, Nature Genetics 40:1059 (2008); Musone et al, Nature Genetics 40:1062 (2008)

343 Edberg et al, Human Molecular Genetics 17:1147 (2008); Sigurdsson et al, Human Molecular Genetics 17:872 (2008)

344 Hollox et al, Nature Genetics 40: 23 (j2008); Capon et al, Human Molecular Genetics 17:1938 (2008)

345 White et al, Human Molecular Genetics 17:1890 (2008); Seibold et al, Human Molecular Genetics 17:2681 (2008)

346 Cronin et al, Human Molecular Genetics 2008 17:768 (2008); Van Es et al, Nature Genetics 40:29 (2008)

347 Walsh et al, Science 320:539 (2008)

348 Xu et al, Nature Genetics 40:880 (2008)

349 Kirov et al, Human Molecular Genetics 2008 17:458 (2008)

350 Stefansson et al, Nature 455:232 (2008)

351 The International Schizophrenia Consortium, Nature 455:237 (2008)

352 Chahrour et al, Science 320:1224 (2008).

353 Allen et al, Nature Genetics 40:827 (2008); Talkowski et al, Human Molecular Genetics 17:747 (2008); Williams et al, Human Molecular Genetics 17:555 (2008)

354 Cichon et al, Human Molecular Genetics 17:87 (2008); Ferreira et al, Nature Genetics 40:1056 (2008)

355 O'Donovan et al, Nature Genetics 40:1053 (2008)

356 Morrow et al; Science 321:218 (2008)

357 Pandey et al, Journal of Neuroscience 28:3729 (2008)

358 Renthal et al, Journal of Neuroscience 28:7344 (2008)

359 Schroeder et al, Neuropsychopharmacology 33:2981 (2008)

360 Edenberg et al, Human Molecular Genetics 17:1783 (2008)

361 Nussbaum et al, Human Molecular Genetics 17:1569 (2008)

362 Zeiger et al, Human Molecular Genetics 17:724 (2008)

363 Edenberg et al, Human Molecular Genetics 17:963 (2008)

364 Kim et al, Human Molecular Genetics 17:854 (2008)

365 Dossena, Neuron 60:598 (2008)

366 Baird et al, Human Molecular Genetics 17:1299 (2008)

367 Fritsche et al, Nature Genetics 40:892 (2008); Yang et al, New England Journal of Medicine 359:1456 (2008) Science 321:1146 (2008)

368 Dreses-Werringloer et al, Cell 133:1149 (2008); Li et al, Human Molecular Genetics 17:759 (2008)

369 Kopp et al, Nature Genetics 40:1175 (2008)

370 Takayuki et al, Pharmacogenetics & Genomics 18:487 (2008)

371 Styrkarsdottir et al, New England Journal of Medicine 358:2355 (2008)

372 Van Laer et al, Human Molecular Genetics 17(2):159 (2008)

373 Gilbert et al, Science 320:786 (2008)

374 Gilbert et al, Science 320:1763 (2008)

375 Henn et al; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 105:10693 (2008)

376 Bowden et al, Molecular Biology and Evolution 25:301 (2008)

377 Shomura et al, Nature Genetics 40:1023 (2008)

378 Tan et al, Nature Genetics 40:1360 (2008)

379 Jin et al, Nature Genetics 40:1365 (2008)

380 Wang et al, Nature Genetics 40:1370 (2008)

381 Xue et al, Nature Genetics 40:761 (2008)

382 Cong et al, Nature Genetics 40:800 (2008)

383 Ruiz-Trillo et al, Molecular Biology and Evolution 25:664 (2008)

384 Hackett et al, Science 320:1763 (2008)

385 Burki et al, Biology Letters 4:366 (2008)

386 Research Highlights, Nature 455:568 (2008)

387 Melzer, Nature Genetics 40:1489 (2008)

388 Hong et al, Human Molecular Genetics 17:2370 (2008).

-
- 389 Hillmer et al, *Nature Genetics* 40:1279 (2008)
- 390 Richards et al, *Nature Genetics* 40:1282 (2008)
- 391 Pasternack et al, *Nature Genetics* 40:329 (2008)
- 392 Fujimoto et al, *Human Molecular Genetics* 17:835 (2008)
- 393 Sulem et al, *Nature Genetics* 40:835 (2008)
- 394 Weedon et al, *Nature Genetics* 40:575 (2008); Lettre et al, *Nature Genetics* 40:584 (2008); Gudbjartsson et al, *Nature Genetics* 40:609 (2008); Sanna et al, *Nature Genetics* 40:198 (2008)
- 395 Walum et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:14153 (2008)
- 396 Young et al, *Nature* 429:204 (2004)
- 397 Heijmans et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:17046 (2008)
- 398 Reinius et al, *PLoS Genetics* 4: e1000100 (2008)
- 399 Maguire & Mody, *Neuron* 59:207 (2008)
- 400 Cretekos et al, *Genes & Development* 22:141 (2008)
- 401 Grice et al, *Genome Research* 18:1043 (2008)
- 402 Ley et al, *Science* 320:1647 (2008)
- 403 Dethlefsen et al, *PLoS Biology* 6:e280 (2008)
- 404 Dinsdale et al, *Nature* 452:629 (2008)
- 405 Hansel et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:1620 (2008)
- 406 Mohamed et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:1209 (2008)
- 407 Smith et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:216 (2008)
- 408 Pitkäranta et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:233 (2008)
- 409 Sheirlink et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:2414 (2008)
- 410 Gatti et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:6161 (2008)
- 411 Blaiotta et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:208 (2008)
- 412 Chung et al, *Applied and Environmental Microbiology* 74:723 (2008)
- 413 Lahaye et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:2923 (2008)
- 414 Wakayama et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:17318 (2008)