

Genteknikens utveckling 2009

Denna rapport baseras i första hand på en genomgång av vad som under 2009 publicerats i 39 vetenskapliga tidskrifter.¹ Uppmärksamhet har ägnats åt de vetenskapliga artiklarna och det redaktionella material, som gett annan relevant information och vägledning till intressanta rapporter publicerade i andra tidskrifter.

Ambition har varit att ge en översiktlig bild av forskning och utveckling inom genteknikområdet och angränsande forskningsfält och genom att lyfta fram exempel visa på bredden av genteknikens användningsområden, särskilt inom tillämpad forskning.

Sammanställd av kanslichefen Marie Nyman och molekylärbiologen Henrik Brändén

Innehållsförteckning

Höjdpunkter.....	6
------------------	---

1. Livsmedel och foder

1.1 Mikroorganismer i livsmedels- och foderproduktion	10
1.2 Växtskadegörare	10
1.3 Torka och andra stressfaktorer.....	12
1.4 Ris med effektivare fotosyntes	13
1.5 Näringsrikare grödor.....	14

2. Läkemedel och vaccin

2.1 Genmodifierade mikroorganismer och cellkulturer.....	15
2.2 Genmodifierade växter	16
2.3 Genmodifierade kor	18

3. Industri och miljö

3.1 Biobränslen	18
3.2 Kemisk industri.....	19
3.3 Världens första blå ros	21
3.4 Syntetisk biologi	21
3.5 DNA-nanoteknik.....	22

4. Nya metoder och tillvägagångssätt

4.1 Hitta gener för intressanta proteiner	23
4.2 Metoder för genmodifiering av mikroorganismer	23

4.3	Metoder som kan användas inom växtförädlingen	24
4.4	Metoder för genmodifiering av djur och mänskliga stamceller	25
5.	Nya tekniker och GMO-lagstiftningen.....	26
6.	Odling av genetiskt modifierade växter	
6.1	Global odling	27
6.2	Odling i Europa.....	27
6.3	Försöksodlingar i Sverige	28
6.4	Kina godkänner två nya GM-grödor.....	28
7.	DNA-tester	
7.1	Gentester inom sjukvården	28
7.2	Gentester direkt till konsumenten	29
7.3	Gentester för kontroll och bevakning	30
7.4	DNA-tester inom hälso- och hygienvården	30
7.5	Gentester i avel och förädling	31
7.6	Gentester och patent.....	31
8.	Genterapi	
8.1	Försök på människa	32
8.2	Studier på djur och i cellkulturer	33
8.3	Byta arvs massa i ett ägg.....	33

9. Stamceller

9.1	Personaliserade stamceller	34
9.2	Få stamceller att bli önskad celltyp.....	35
9.3	Mot terapier med embryonala och inducerade stamceller	35
9.4	Klona från inducerade stamceller	36
9.5	Vuxna stamceller och transdifferentiering	36
9.6	Behandling med stamceller från aborterade foster	37

10. Genteknik inom grundforskningen

10.1	Hur miljön påverkar våra gener	37
10.2	Variation mellan olika individer och mellan folkgrupper.....	38
10.3	Riskgenjakt och sekvensbestämning av enskilda individers DNA	39
10.4	Genmodifierade katter, hundar och apor som försöksdjur.....	41

11. Studera sjukdomar

11.1	Infektioner	42
11.2	DNA-syntes och bioterrorism?.....	43
11.3	Cancer.....	44
11.4	Hjärt- och kärlsjukdomar, fetma och typ-2 diabetes	44
11.5	Neurologiska och psykiatriska sjukdomar	45
11.6	Drogmissbruk	46
11.7	Andra sjukdomar	46

12. Studera kulturväxter och husdjur

12.1 Mikroorganismer	47
12.2 Kartläggning av växters arvs massa	47
12.3 Förstå olika egenskaper hos växter	48
12.4 Studera domesticerade djur	49
12.5 Hindrar patent utvecklingen inom agrobiologin?.....	50

13. Studera människan och naturen

13.1 Hur levande varelser fungerar	51
13.2 Människans bakterieflora	52
13.3 Ekologi	52
13.4 Systematik	53
13.5 Evolution	53
13.6 Människans historia.....	54

14. Referenser.....56

Höjdpunkter

Här ges korta presentationer av ett urval av nyheter som beskrivs i rapporten.

Mottagarproteinet för växternas motsvarighet till adrenalin identifierat

På samma sätt som människokroppen producerar adrenalin när den utsätts för stress så har växter sitt eget stresshormon, abskisinsyra (ABA). Under 2009 identifierades det mottagarprotein som ABA binder till i växtcellen. Upptäckten tros bland annat få stor betydelse vid förädling av torktoleranta grödor och utsågs av tidskriften "Science" till ett av årets stora genombrott. (Se avsnitt 1.3)

Det gyllene riset – en effektiv källa till A-vitamin

Det gyllene riset är en gröda som genmodifierats för att producera betakaroten. Betakaroten omvandlas i kroppen till A-vitamin som är viktigt för bland annat synen. För att kunna uppskatta den potentiella hälsoeffekten av det gyllene riset har forskare studerat hur mycket av det tillförda betakaroten som i kroppen omvandlas till A-vitamin. Analyserna visade att det gyllene riset är en mycket effektiv källa till A-vitamin. Enligt det internationella risforskningsinstitutet i Filippinerna, där riset försöksodlas, beräknas det att komma ut på marknaden under 2011. (Se avsnitt 1.5)

Genetiskt modifierad kassava redo för fältförsök

Forskningsprojektet "BioCassava Plus" har som mål att göra kassava mer näringsrik. De första genetiskt modifierade plantorna har nu fått klartecken från Nigerias biosäkerhetskommitté att börja försöksodlas och forskarna hoppas att inom en snar framtid även få klartecken att försöksodla modifierad kassava i Kenya. (Se avsnitt 1.5)

Bakteriedödande miniproteiner

Med hjälp av genmodifierade mikroorganismer har forskare för första gången lyckats tillverka stora mängder av ett slags starkt bakteriedödande miniproteiner (kallade antimikrobiella peptider). Dessa bildas naturligt av djurceller då dessa stöter på olika bakterier. Om man lär sig tillverka peptiderna i stor skala hoppas man att de ska kunna komplettera eller delvis ersätta dagens antibiotika. Problemet har varit att peptiderna dödat de bakterier man försökt tillverka dem i, men nu har forskare designat ett system där bakterien också tillverkar ett annat protein, som omsluter peptiden och skyddar bakterien. (Se avsnitt 2.1)

Växtproducerade anti-HIV proteiner

Ett ämne som visat sig vara mycket effektivt mot sexuell överföring av HIV-viruset är griffithsin, ett protein som finns i vissa rödalger. Genom att överföra griffithsin-genen till en tobaksart har forskare lyckats framställa stora mängder av detta anti-HIV protein. (Se avsnitt 2.2)

Riktlinjer för växter som modifierats för andra ändamål än livsmedel och foder

Under året har Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten (EFSA) i samarbete med externa experter tagit fram riktlinjer för riskvärdering när det gäller växter modifierade för andra ändamål än användning som livsmedel eller foder. Riktlinjerna täcker in medicinska produkter och växter som modifierats för att producera ämnen för industriella ändamål. (Se avsnitt 2.2)

Fyrtio limousiner drevs med etanol från strån och blast

Hittills har nästan allt biobränsle bildats från fetter, socker och stärkelse, det vill säga delar av jordbruksgrödor som skulle kunna fungera som livsmedel eller foder. Med hjälp av enzymer tillverkade av genmodifierade jäst- eller mögelsvampar kan dock även cellulosa i blast, strån och flis omvandlas till etanol. Kostnaderna för sådana enzymer har under året sjunkit dramatiskt. Under

klimatmötet i Köpenhamn i december kunde därför en flotta med 40 limousiner drivas av etanol, som uteslutande producerats från blast och strån. (Se avsnitt 3.1)

Biobränslen från genmodifierade alger och cyanobakterier?

Även om man skulle kunna omvandla all biomassa från odlade grödor till biobränsle skulle all världens jordbruksmark bara räcka till att ersätta en bråkdel av dagens förbrukning av olja och bensin. Beräkningar visar dock att dammar med encelliga alger skulle kunna producera hundrafalt mer biomassa och energi per hektar. En lång rad företag, inklusive de stora oljebolagen, satsar därför mycket pengar på att leta efter lämpliga alger att modifiera. Under året har två forskargrupper åstadkommit genmodifierade cyanobakterier (tidigare kallade blågröna alger), som direkt från solljus och koldioxid tillverkar bränslena butanol respektive isobutanol. (Se avsnitt 3.1)

Bildäck från biomassa med hjälp av rekombinanta enzymer

Med hjälp av gentekniskt framställda enzymer kan man numera från biomassa tillverka isopren, som är råvara vid tillverkning av syntetiskt gummi. Vid klimatmötet i Köpenhamn förevisades de två första bildäcken som tillverkats av sådant förnyelsebart syntetiskt gummi. (Se avsnitt 3.2)

DNA-nanoteknik

DNA-molekyler har rapporterats skapa en rad nanotekniska konstruktioner, från kors och tunna rör över pyramidformade containrar till öppningsbara boxar och tvåbenta strukturer som kan vandra längs en annan DNA-molekyl. DNA-molekyler har designats som kan plocka upp nanorör av kol med specifika dimensioner eller mäta pH inne i celler. Fiberformade virus har genmodifierats så att dess ytproteiner fäster olika ämnen på sin yta och gör virusen till nanofibrer med olika egenskaper. Sådana genmodifierade virus har bland annat använts för att förbättra katodmaterialet i litiumbatterier, och därmed ökat batteriernas effektivitet. (Se avsnitt 3.5)

Effektivare modifiering av bakterier

Under senare år har man fört samman olika gener från olika organismer för att designa helt nya vägar i bakteriernas ämnesomsättning, så att de ska kunna producera (eller i en del fall bryta ner) olika ämnen. Flera tekniska framsteg har under året skett som underlättar detta arbete. Med hjälp av en av dessa metoder kan man på en och samma gång föra in ett stort antal gener i en bakteries arvsmassa och få denna genkassett att kopiera sig många gånger. Med en annan metod kan man snabbt testa att mutera många olika gener på en och samma gång, och kombinera olika mutationer som ökar bakteriens förmåga att producera ett ämne. Med bägge dessa metoder kunde forskare på ett par dagar flerdubbla en bakteries förmåga att tillverka en industriellt intressant kemikalie. (Se avsnitt 4.2)

Genmodifiering med precision

Med de klassiska metoderna för genmodifiering vet man inte i förväg var i arvsmassan den tillförda genen hamnar, men nu har forskare tagit fram verktyg som ”leder” genen till en förutbestämd plats. Dessa metoder bygger på enzymer som klyver DNA-molekylen på den plats i arvsmassan där forskaren vill att genen ska integreras. (Se avsnitt 4.4)

GMO eller inte GMO?

Inom EU finns en gemensam lagstiftning som reglerar användningen av genetiskt modifierade organismer. Lagstiftningen är processbaserad, det vill säga det är tekniken som regleras, och definitionerna i direktiven har 20 år på nacken. Under de senaste 20 åren har utvecklingen inom det gentekniska området gått rasande fort. Detta har lett till att det i nuläget är oklart om vissa tekniker leder till en genetiskt modifierad organism eller inte. Flera av de nya teknikerna resulterar i en organism som inte bär på något främmande DNA och som därför i många fall inte går att skilja från en traditionellt framtagen eller naturlig variant av en organism. (Se avsnitt 5)

Odling av genmodifierade grödor

Under 2009 odlades genetiskt modifierade grödor på 134 miljoner hektar världen över, en ökning med 9 miljoner hektar från föregående år. I Europa fortsätter arealerna att minska och under 2009 odlades för första gången sedan 2005 mindre än 100 000 hektar med genmodifierade grödor. Genetiskt modifierade grödor odlades i totalt 25 länder. Costa Rica har tillkommit och är nu det tionde latinamerikanska landet som odlar genmodifierade grödor. Tyskland beslutade i slutet av 2008 att inte odla den genmodifierade majs som är godkänd för odling inom EU. (Se avsnitt 6)

Gentester via postorder

Flera företag, däribland ett svenskt, har börja sälja gentester till allmänheten via internet. Flertalet av företagen säljer framför allt två slags paket med tester. Ett paket analyserar ett antal DNA-varianter utanför generna och ger information om vilka delar av världens ens förfäder kom från. Ett annat paket testar ett stort antal gener som påverkar risken för en rad olika sjukdomar. Bägge typerna av tester har utsatts för en intensiv debatt. Kring härstamningstester har hävdats att ett antal nyckelbegrepp som härkomst och sannolikhet är oklart definierade och används på olika sätt av olika företag. Vad gäller testerna för sjukdomsrisiker påpekas att företagen inte talar om för kunderna hur liten andel av arvets bidrag till risken för sjukdomen dessa tester mäter. En utvärdering av de två marknadsledande testerna i USA visade att de ofta gav motsatta besked om en viss person hade förhöjd eller sänkt risk för en viss sjukdom. Detta berodde dock inte på att testerna var av dålig kvalitet, utan på att företagen gjort olika urval av gener att testa. (Se avsnitt 7.2)

DNA-tester vid gränskontrollen?

En intensiv debatt har väckts av planer på att i Storbritannien använda DNA-tester för att undersöka om asylsökande verkligen kommer från det land de utger sig komma från. Som ett pilotprojekt planerar man att testa flyktingar från Somalia. Många forskare kritiserar dock planerna. För det första menar de att DNA-analyser för att testa härkomst bara ger en sannolik, inte en säker härkomst. För det andra pekar testerna ut den populationens förfäder kommer ifrån, vilket inte behöver säga något om inom vilket lands gränser man själv växt upp. För det tredje vet man ännu alldeles för lite om olika DNA-varianter i dessa delar av världen för att ens med någorlunda hög sannolikhet kunna uttala sig om förfädernas härkomst. (Se avsnitt 7.3)

Flera lyckade tester med genterapi

Under året har flera lyckade tester med genterapi på människa rapporterats. Försök har pågått i över tio år att behandla barn med immunbristsjukdomen ADA/SCID genom att föra in den saknade genen i benmärgsceller. Under året har en noggrann utvärdering av dessa försök publicerats och resultaten visar att behandlingen fungerat bra. En person med ärftlig blodbrist och en med nervsjukdomen ALD har framgångsrikt behandlats med genterapi, och behandlingar med DNA har i kliniska tester visat sig ha viss effekt mot både prostatacancer och HIV-infektion. Dessutom har ett HIV-vaccin som bygger på att föra in virusgener i kroppsegna celler visat sig ha viss effekt. (Se avsnitt 8.1)

Effektiva stamceller utan cancerframkallande gener

De stamceller som skulle vara ideala att ersätta celler som slutat fungera och reparera skadade organ med behöver ha flera olika egenskaper. De måste kunna bilda alla kroppens celltyper och kunna dela sig tillräckligt många gånger. För att undvika avstötning är det även önskvärt att de har samma transplantationsantigener som den patient som behöver transplantationen. Under de senaste två åren har forskarna lärt sig att från vanliga kroppsceller från en vuxen person få fram stamceller med just dessa egenskaper, så kallade inducerade pluripotenta stamceller. För att åstadkomma dessa har man fört in extrakopior av fyra av kroppens egna gener i cellerna. Två av dessa gener vet man kan bidra till uppkomsten av cancer. Under året har en rad olika metoder visat sig kunna användas för att få fram pluripotenta stamceller, som inte innehåller några extrakopior av gener. Några metoder bygger på att man istället för gener för in de proteiner generna beskriver i cellerna. Andra metoder bygger på att de nya generna efter en tid försvinner ur cellerna av sig själva. (Se avsnitt 9.1)

Ny metod att klon vuxna djur

De inducerade pluripotenta stamcellerna har under året visat sig erbjuda ett helt nytt sätt att klon vuxna djur. Inducerade stamceller har förts in i ett embryo på blastocyst-stadiet (ungefär 200 celler), som sedan förts in i en fostermor. Om embryot är modifierat på ett speciellt sätt kan dess egna celler bara ge upphov till fosterhinna, moderkaka och andra hjälpstrukturer, och de inducerade stamcellerna får då ensamma bilda själva fostret. De lagar som förbjuder kloning av vuxna tar i de flesta västländer, däribland Sverige, fasta på den metod som användes då man skapade fåret Dolly, och berör inte denna metod. Av den anledningen har en diskussion startat om att införa nya regler, som förbjuder försök att klon människa även med denna teknik. (Se avsnitt 9.4)

Sekvensbestämning av hela mänskliga genom

Kostnaden för att sekvensbestämma hela mänskliga genom har under året fortsatt att sjunka. Privatpersoner erbjuds via internet en sekvensbestämning av sin arvs massa för runt 50 000 amerikanska dollar, och i november 2009 rapporterades om sekvensbestämningar av tre mänskliga genom till en materialkostnad av 4400 dollar vardera. Detta har lett till att en rad forskningsprojekt börjat sekvensbestämma stora antal hela mänskliga genom, för att i dessa leta efter genvarianter som samvarierar med hög risk för olika sjukdomar. Den stora mängd gener som de senaste åren konstaterats påverka risken för sjukdomar har nämligen så liten effekt var för sig, att de tillsammans bara förklarar en mycket liten andel av arvets bidrag till sjukdomsriskerna. Många forskare hoppas nu att storskalig sekvensering ska göra att man hittar genvarianter som visserligen är sällsynta men har kraftig effekt. Frågan har dock rests om det med datorteknikens snabba utveckling fortfarande är möjligt att garantera de personer som deltar i dessa undersökningar anonymitet. Ett projekt i USA har rekryterat tusentals frivilliga som vill få sin arvs massa sekvensbestämd och utlagd på internet tillsammans med namn, foto och omfattande hälsodata. (Se avsnitt 10.3)

Genmodifierade katter och apor som försöksdjur

Det är rent tekniskt mycket lättare att genmodifiera möss än andra däggdjursarter. Av den anledningen är huvuddelen av de genmodifierade försöksdjur som tagits fram för olika former av fysiologisk och medicinsk forskning möss. Detta trots att det i många fall funnits andra djur hos vilka de studerade systemen eller sjukdomarna mer påmint om människans. Under 2009 har en rad forskningsresultat rapporterats, som antyder att det snart kan bli nästan lika lätt att genmodifiera råttor, katter, hundar, grisar och apor som det nu är att genmodifiera möss. (Se avsnitt 10.4)

Kartläggning av majsens arvs massa

Inte sedan DNA-sekvensen för det mänskliga genomet presenterades har en kartläggning av en organisms arvs massa åtföljts av så många vetenskapliga artiklar som när majsens DNA-sekvens presenterades i slutet av året. Den forskargrupp som startade denna störtflod av vetenskapliga artiklar visade bland annat att majsens bär på 32 000 gener och att hela 85 % av genomet består av hoppande DNA-element, så kallade transposoner. (Se avsnitt 12.2)

Sekvensbestämning och gentester av ekonomiskt viktiga djur

Under året har både nötkreaturets, hästens och torskens arvs massa sekvensbestämts, och hos nötkreatur och häst har dessutom detaljerade kartor skapats över områden i arvs massan, där olika individer har olika DNA-bokstäver. Dessa kartor kan utnyttjas för att identifiera gener för olika egenskaper och för att skapa DNA-tester, som kan vara vägledande vid avel. Redan idag säljs för nötkreatur och får tester av tusentals områden i DNA-spiralen där sekvensen skiljer sig åt mellan olika individer. Ur dessa testresultat kan man identifiera mönster som ofta förekommer hos värdefulla avelsdjur. Testerna används därför till att säkrare identifiera de unga djur som ska sparas för avel. (Se avsnitten 12.4 och 7.5)

1 Livsmedel och foder

Genteknik kan användas på många olika sätt i livsmedels- och foderproduktionen. Grödor genmodifieras bland annat för att bli tåligare mot skadedjur, sjukdomar och torka, eller för att få bättre näringsinnehåll. Mikroorganismer genmodifieras bland annat för att tillverka proteiner som används vid matberedning och för att bilda livsmedelstillsatser.

1.1 Mikroorganismer i livsmedels- och foderproduktion

Mikroorganismer genmodifieras för en rad tillämpningar i olika led av produktionen av livsmedel och foder.

Tåligare kvävefixerare: Bakterier spelar en viktig roll som kvävefixerare i åkrar, men i indiska risfält får dessa bakterier sin effektivitet nedsatt då de är känsliga för värme och salt. Genom att sätta in gener för två extra proteiner (kallade chaperoner) som hjälper till att skydda bakteriens övriga proteiner har man fått fram kvävefixerande bakterier med avsevärt ökad tålighet mot denna typ av stress.²

Minskad övergödning från gris- och kycklingfarmar: En bidragande orsak till övergödning är att grisar och kycklingar saknar enzymet fytas i tarmarna. Fytas bryter ner fosforrika föreningar i fodret och utan detta enzym sprids fosforföreningar från djurens avföring till vattendrag. Fytas kan tillverkas i stor skala av genmodifierade mikroorganismer och tillsätts fodret. Fosforföreningarna bryts då ner i tarmarna, och tas till vara av djuren. Under 2009 har flera nya förbättrade varianter av enzymet börjat säljas.³ I ett fall har genen för enzymet modifierats så att enzymet klarar av att hettas upp till 95 grader, och därmed klarar de processer, där foder formas till pellets.

Öl utan malt och mer pizzaost från samma mjölk: En rad andra gentekniskt framställda enzymer har också börjat säljas under året. Ett gör det möjligt att brygga öl utan att först låta kornet omvandlas till malt,⁴ ett annat kan under ostproduktion omvandla mjölksocker till en polymer, som uppges fungera som torrmasa i pizzaost.⁵ Ett tredje enzym modifierar proteiner i mjölkprodukter som ska konserveras för lång hållbarhet genom kraftig upphettning. Man slipper då problem med att mjölkproteiner bränner fast på värmelementen.⁶

Krämigare glass med protein från ishavsfisk: Gentekniskt framställda proteiner har under året även börjat användas vid glasstillverkning. Från en ishavsfisk har man nämligen isolerat genen för ett protein, som hindrar iskristaller från att bildas vid låga temperaturer. Genen har förts in i jästsvampar, som tillverkar proteinet i stora mängder, och under 2009 har företaget ”Unilever” börjat sälja glass (under årets säsong dock inte inom EU) som fått kräigare konsistens med hjälp av proteinet. I framtiden hoppas företaget även kunna använda proteinet för att skydda räkor och liknande produkter då de fryses.⁷

Tillverka vanillin och omega 3-fettsyror: Med genteknik kan mikroorganismer som tillverkar en kemikalie göras effektivare, och programmeras att tillverka helt nya ämnen. Några vitaminer och andra tillsatser i mat och foder tillverkas idag av genmodifierade mikroorganismer. Under 2009 har forskare dessutom rapporterat om nykonstruerade jästsvampar, som med hjälp av en handfull nya gener från bakterier, människa och mögelsvampar, i ett enda steg kan tillverka vanillin från druvsocker.⁸ Andra forskare har genmodifierat jästsvampar så att de tillverkar omega 3-fettsyror i sådan takt att storskalig produktion i jäst, enligt forskarna, skulle kunna bli ett kommersiellt rimligt sätt att tillverka fettsyror för kost- eller fodertillsatser.⁹

1.2 Växtskadegörare

Människan är helt beroende av de produkter som produceras i lantbruket, men även andra organismer som svampar, bakterier, virus, nematoder och insekter är intresserade av de odlade grödorna.

Med tanke på populationsökningen och den ökade efterfrågan på ökad livsmedelsproduktion från mindre arealer är en minimering av skördeförbruk på grund av patogener och insekter viktigt. Förståelsen för den molekylära bakgrunden till resistens mot olika typer av skadegörare kan göra det möjligt att utveckla nya sorter som kan motstå angrepp och därmed minimera skördeförbrukarna.

Hur nematoder skaffar sig ett eget skafferi: Nematoder är små rundmaskar och flera nematodarter parasiterar på växter, inklusive viktiga jordbruksgrödor. Globalt orsakar denna typ av växtparasiter årligen skördeförbruk motsvarande 80 miljarder Euro. En del av dessa nematoder, till exempel betcystnematoden (*Heterodera schachtii*), har utvecklat ett genialt sätt att skaffa sig en egen boplats och mat. De penetrerar växtens rötter och tar sig in i det vaskulära systemet som växter använder för att transportera till exempel näringsämnen och mineraler. Nematoden väljer ut en enda cell och injicerar en cocktail av proteiner i cellen. Detta gör att cellen smälter samman med närliggande celler och socker som växten producerar via fotosyntesen samlas i den cysta som bildas. Cystan kan motsvara upp till 200 växtceller och kallas nematodutfodringsplats.

Nematodens trick är att störa växtens noggranna reglering av hormonet auxin som är viktigt för nästan alla utvecklingsprocesser i växter. Nu har Nederländska forskare visat hur detta går till. Växter producerar en grupp proteiner (PIN-proteiner) som gör det möjligt för dem att transportera auxin mellan celler och forskarna har visat att nematoden slår ut några av dessa PIN-proteiner och aktiverar andra. Forskarna tror att upptäckten av hur nematoden manipulerar växtens hormonsystem kan leda till att nya metoder för att bekämpa skadegörarna utvecklas.¹⁰

Genmodifierad majs attraherar insektsbekämpande nematoder: En grupp forskare har tagit fram en genetiskt modifierad majs som via sina rötter sänder ut ett ämne som attraherar den nyttiga nematoden *Heterorhabditis megidis*. Nematoden attackerar och dödar vissa insektslarver och används för biologisk bekämpning av skadeinsekter.

Idén föddes när forskarna upptäckte att vissa majssorter frigör det flyktiga ämnet betakaryofyllen när de attackeras av majsrotbaggen (*Diabrotica virgifera*). De flesta förädlade majssorter i Nordamerika har dock förlorat förmågan att producera detta ämne och därmed även förmågan att attrahera de skyddande nematoderna. Forskarna isolerade karyofyllensyntas-genen från oregano (*Origanum vulgare*) och förde över den till en majssort som inte producerar ämnet i fråga. Den karyofyllen-producerande majsen lockade till sig fler nematoder jämfört med kontrollplantorna vilket resulterade i färre överlevande baggar och färre skador på majsrotterna.¹¹

Nigerianska forskare utvecklar insektsresistenta bönor: I Nigeria har regeringen avsatt pengar som ska användas för att utveckla genetiskt modifierade, insektsresistenta vignabönor (*Vigna* sp.). Projektet har även fått pengar från "Rockerfeller-fonden" och "United States Agency for International Development." Fältförsök med insektsresistenta så kallade *Bt*-bönor har redan inletts.¹²

Resistensutveckling i insektspopulationer: Det finns alltid en överhängande risk 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. Flera olika former av bakterien *Bacillus thuringiensis* producerar ett toxin (*Bt*-toxin) som under årtionden använts som insektsbekämpningsmedel och sedan 1996 har mer än 200 miljoner hektar av grödor som producerar sitt eget toxin (*Bt*-grödor) odlats kommersiellt.

I en vetenskaplig artikel analyserades data från fem kontinenter och forskarna drar slutsatsen att existerande teorier kan användas för att förutsäga, övervaka och hantera en eventuell resistensutveckling i samband med odling av *Bt*-grödor. Enligt huvudförfattaren Bruce Tabashnik är resistensutveckling något vi förväntar oss och kan hantera om vi förstår hur det fungerar. Hundratals studier där resistensutveckling studerats har enligt Tabashnik skapat en guldgruva av information. Genom att systematiskt analysera dessa data kan vi, enligt författarna, lära oss vad som påskyndar och vad som kan fördröja resistensutveckling och därmed effektivt förutspå och förhindra att det sker.¹³

Virusresistenta bönor, ris och kassava med hjälp av RNAi: Geminivirus infekterar ett brett spektrum av ekonomiskt viktiga grödor som till exempel tomat, böna, majs, bomull och kassava. Bönor (*Phaseolus* spp.) är socio-ekonomiskt viktiga eftersom de är en viktig källa till protein för miljarder människor. I Latinamerika är geminiviruset BGMV ("Bean Golden Mosaic Virus")

ett stort problem och en brasiliansk forskargrupp har sedan 1990-talet arbetat med just detta virus. Nu har gruppen med hjälp av den så kallade RNAi-tekniken tystat en av virusets gener och lyckats få fram bönor som i fältförsök visat sig vara resistenta mot BGMV. Detta är, enligt forskarna, ett exempel på den offentligt sektorns ansträngningar att förädla lokalt viktiga, men förädlingsmässigt försummade grödor (så kallade "neglected" eller "orphan crops").¹⁴

Med samma teknik har en japansk forskargrupp tagit fram ris (*Oryza sativa*) som är resistent mot "Rice Dwarf Virus" (RDV).¹⁵

I båda ovanstående exempel är den enda bekämpningsstrategi som för närvarande står till buds kemisk bekämpning som riktar sig mot de insekter som sprider virusen.

Även i Sydafrika har forskare använt sig av RNAi-tekniken. De har siktet inställt på ett virus ("South African Cassava Mosaic Virus") som infekterar kassava (*Manihot esculenta*). I ett första steg har tobak modifierats och eftersom detta försök gav goda resultat hoppas forskarna att det även ska fungera i kassava.¹⁶

Bladmöglets arvs massa kartlagd: *Phytophthora infestans* är en svampliknande organism (oomycet) som orsakar bladmögel och brunröta på potatis. Den är den mest destruktiva av alla potatissjukdomar och var till exempel orsaken till den så kallade "The Great Potato Famine" i mitten av 1800-talet då Irlands befolkning halverades på grund av svält och emigration. Nu har ett stort forskarlag med representanter från olika delar av världen, däribland Sverige, kartlagt oomycetens arvs massa. Forskarna kunde konstatera att *Phytophthora* har ett betydligt större genom (240 miljoner baspar) än sina släktingar och att detta beror på att hela 75 % av oomycetens genom består av så kallade repetitivt DNA. Förhoppningen är att den nya kunskapen ska öka förståelsen för hur oomyceten fungerar och hitta nya lösningar för att komma tillrätta med de problem den orsakar.¹⁷

Salladskål och potatis som motstår blötröta: Olika underarter av bakterien *Pectobacterium carotovora* (tidigare kallad *Erwinia carotovora*) orsakar blötröta i olika grödor. Forskare har via genetiskt modifiering tagit fram bland annat salladskål (*Brassica rapa* spp. *pekinensis*)¹⁸ och potatis (*Solanum tuberosum*)¹⁹ som är resistent mot blötröta.

1.3 Torka och andra stressfaktorer

Växter kan inte förflytta sig vilket gör att de utsätts för många olika typer av så kallad abiotisk (icke-biologisk) stress, som till exempel torka, kyla och salthaltiga jordar. Runt om i världen pågår forskning för att öka odlade grödors tolerans mot dessa stressfaktorer.

Torktoleranta grödor med hjälp av "återuppståndelsegener": Torka påverkar grödors tillväxt, utveckling och produktivitet, och torktolerans är en egenskap det satsas stort på inte minst på grund av klimatförändringarna.

Forskare vid universitetet i Kapstaden i Sydafrika har tagit fram en genetiskt modifierad torktolerant majs. Majsen har tillförts fyra gener från den extremt torktåliga arten *Xerophyta viscosa* (vanligen kallad "resurrection plant", resurrection=återuppståndelse). Namnet har den fått eftersom den klarar hela 95 % uttorkning. Den genetiskt modifierade majsen har ännu så länge endast testats i växthus, men forskarteamet hoppas kunna starta upp fältförsök i början av 2010.²⁰

En annan art som tillhör gruppen "resurrection-plants" är *Boea hygrometrica*. För att studera hur torktolerans fungerar har en grupp forskare fört över gener från denna art till tobak. Detta gjorde att tobaken blev mer torktolerant och forskarna föreslår att det tillförda proteinet verkar antingen genom att det skyddar cellmembranen eller genom att det stabiliserar andra proteiner.²¹

Den torktåliga durrans arvs massa kartlagd: Durra (*Sorghum bicolor*) är en viktig stapelgröda för människor och djur, men odlas även för produktion av biobränsle. En av de viktigaste egenskaperna hos detta tropiska gräs är att det är anpassat till torrt klimat och höga temperaturer. Ett stort internationellt forskarlag har nu sekvensbestämt durrans genom, något man hoppas ska ge en ökad förståelse för vilka gener som styr till exempel torktolerans.²² Vid forskningsinstitutet ICRISAT ("International Crops Research Institute for the Semi-Arid Tropics") finns en samling av 36 000 olika sorters durra och med den nyvunna kunskapen om grödans DNA-sekvens har man nu fått ett utmärkt redskap i förädlingsarbetet.²³

Mottagarproteinet för växternas motsvarighet till adrenalin identifierat: På samma sätt som människokroppen producerar adrenalin när den utsätts för stress så har växter sitt eget stresshormon, abskisinsyra (ABA). Växthormonet ABA upptäcktes på 60-talet när forskare letade efter ämnen som reglerar knoppvila och lövfällning, men efterhand har hormonet även visat sig vara viktigt för att växter ska klara sig i ogästvänliga miljöer. Vid torka och kyla ökar halten av ABA i växten och detta påverkar i sin tur en rad gener.

Växtbiologer har under årtionden försökt förstå hur växtceller känner av och reagerar på ABA. Man har bland annat letat efter den receptor (mottagarprotein) som ABA binder till. De senaste åren har olika förslag på ABA-receptorer publicerats, men inte i något av fallen har bevisen varit helt övertygande. Under 2009 kom så genombrottet då två av varandra oberoende forskargrupper i maj presenterade samma förslag till ABA-receptor.²⁴ Som en följd av att ABA-receptorn identifierats publicerades ett halvår senare inte mindre sex artiklar i de två stora vetenskapliga tidskrifterna "Nature" och "Science".²⁵ Upptäckten tros bland annat få stor betydelse vid förädling av torktoleranta grödor och utsågs av tidskriften "Science" till ett av 2009 års stora genombrott.

Ett steg närmare torktolerant vete: En internationell forskargrupp har upptäckt en mutation i modellväxten backtrav (*Arabidopsis thaliana*) som kan få stor betydelse för att skapa torktoleranta växter. Det hela började när forskarna studerade en mängd olika muterade backtravsplanter för att se om någon av dem reagerade på ljus på ett ovanligt sätt. De upptäckte då en mutation i en gen som gjorde att plantan kunde överleva betydligt längre utan vatten än de andra plantorna. Forskarna insåg omedelbart att de kommit något intressant på spåret. Målet med projektet är att utveckla torktolerant vete (*Triticum* sp.), så nästa steg blir att hitta samma mutation i vete.²⁶

Snorkelgener identifierade: Det är inte bara för lite vatten som ställer till problem. För mycket vatten är också en stressfaktor som växter måste hantera.

Det finns två huvudgrupper av ris (*Oryza sativa*); bergsris som odlas på vanlig åkermark och sumpris som odlas på vattendränkta fält. Sumpriset har en unik förmåga att förlänga sin stjälk när vattnet stiger. Stjälken kan förlängas så mycket som 25 cm per dag och riset kan överleva upp till 15 dagar under vatten. Nu har japanska forskare identifierat de två gener som gör detta möjligt och de har passande nog döpt dem till *SNORKEL1* och *SNORKEL2*. Den typ av ris som bär på *SNORKEL*-generna ger dock betydligt lägre skörd än andra rissorter. Identifieringen av *SNORKEL*-generna är därför av stor betydelse för risförädlare som fått ett nytt hjälpmedel i sina försök att förädla fram högvakastande och översvämningsresistenta rissorter.²⁷

Programmerad celldöd skyddar resten av plantan: Forskare i Storbritannien har visat hur växter kan skydda sig mot genetiska skador som orsakas av olika stressfaktorer som torka, hög salthalt och tungmetaller.

Växter har på yttersta spetsen av skott och rötter små anhopningar av stamceller (meristem) som utvecklas vidare till all övrig växtvävnad. Det innebär att om en skada uppstår i stamcellernas genetiska kod så kommer skadan oundvikligen att föras vidare till en stor del av plantan. Det är därför viktigt att det finns skyddsmekanismer som förhindrar detta.

Det de brittiska forskarna upptäckt är att växter har en inbyggt mekanism som, i stället för att föra en stamcellsskada vidare, gör att de skadade stamcellerna dör. Upptäckten har väckt stort intresse eftersom det rör sig om en fundamental process i växter och för att det kan vara till hjälp för att förstå hur växter reagerar på stress.²⁸

1.4 Ris med effektivare fotosyntes

Ett mycket ambitiöst projekt, lett av det internationella risforskningsinstitutet IRRI i Filippinerna, har fått 11 miljoner amerikanska dollar från Bill & Melinda Gates fond. Projektet har som mål att omvandla C3-växten ris till en C4-växt.

Fotosyntes är den process med vilken växter använder solens energi för att omvandla koldioxid och vatten till kolhydrater och syre. Fotosyntesprocessen fungerar dock inte på exakt samma sätt i alla växter. Vissa arter, som till exempel ris har en typ av fotosyntes där koldioxiden fixeras som en 3-kolsförening (därför namnet C3-växter) medan andra, som till exempel majs, fixerar koldioxid

i form av en 4-kolsförening (C4-växter). C4-växter har en betydligt effektivare fotosyntes och enligt IRRI skulle ris med C4-fotosyntes kunna öka skörden med 50 %.

Det är dock ingen lätt uppgift forskarna åtagit sig eftersom skillnaderna mellan C3- och C4-växter är relativt stora. C4-växter har till exempel en typ av specialiserade celler som C3-växter saknar och använder dessutom ett annat enzym för att binda koldioxid.²⁹

1.5 Näringsrikare grödor

”Functional foods” eller mervärdesmat är livsmedel som utvecklats för att ge en specifik fysiologisk hälsoeffekt. Runt om i världen pågår forskning som syftar till att öka halterna av till exempel zink, järn, vitaminer och essentiella aminosyror i framför allt viktiga stapelgrödor. Med essentiella aminosyror menas de aminosyror som djur och människor inte själva kan tillverka och som därför måste komma kroppen tillgodo via maten eller fodret. Av de totalt 20 aminosyror som bygger upp proteiner är åtta essentiella.

Det gyllene riset - en effektiv källa till A-vitamin: Karotenoider är röda, gula och orange pigment som finns i många blommor, frukter och grönsaker. Vissa karotenoider, till exempel betakaroten, kan i kroppen omvandlas till A-vitamin. A-vitaminbrist är ett stort problem i vissa delar av världen och enligt Världshälsoorganisationen orsakar detta bristtillstånd bland annat blindhet hos mellan 250 000 - 500 000 barn per år.

Det mest kända exemplet på en genetiskt modifierad gröda med ökat karoteninnehåll är nog det gyllene riset som producerar upp till 35 mikrogram betakaroten per gram okokt ris. För att kunna uppskatta den potentiella effekten av det gyllene riset är det viktigt att studera hur mycket av det tillförda betakaroten som i kroppen omvandlas till A-vitamin. Hur tillgängligt karotenet är för kroppen beror nämligen till stor del på vilken typ av livsmedel det rör sig om. I morot har omvandlingsfaktorn för karotenoider till A-vitamin (retinol) rapporterats vara 15 till 1, i sötpotatis 13 till 1 och i bladgrönsaker mellan 10 och 28 till 1.

Forskare har analyserat hur tillgängligt betakarotenet i det gyllene riset är och därefter uppskattat hur mycket ris man bör äta per dag för att förhindra bristsymtom. De visade att omvandlingsfaktorn för betakaroten till A-vitamin var 3.8 +/- 1.7 till 1 och att 100 gram okokt ris skulle ge 500-800 mikrogram A-vitamin (räknat på 20-30 mikrogram betakaroten per gram ris). Detta motsvarar 80-100 % av det genomsnittliga behovet för män och kvinnor och 55-70 % av det rekommenderade dagsintaget för män och kvinnor. Det genomsnittliga behovet definierar intaget av ett näringsämne som representerar det genomsnittliga behovet i en given grupp individer, medan det rekommenderade dagsintaget beräknas täcka behovet hos praktiskt taget alla friska individer.³⁰

Enligt det internationella risforskningsinstitutet IRRI i Filippinerna, där riset försöksodlas, beräknas det gyllene riset komma ut på marknaden under 2011.³¹

Multivitaminmajs: Forskare har med hjälp av genteknik tagit fram en majs som i kornen producerar betydande mängder av tre olika vitaminer. De genetiskt modifierade majskornen visade sig innehålla 169 gånger högre halt av betakaroten (förstadiet till A-vitamin) jämfört med kontrollplantorna, sex gånger mer C-vitamin (askorbat) och dubbelt så mycket folsyra (vitamin B9).³²

Järnberikat ris: Nästan en tredjedel av jordens befolkning (mest kvinnor och barn) lider av järnbrist. Att berika livsmedel med järn är svårt eftersom lösligt järn antingen är instabilt eller smakar illa och icke-lösligt järn inte är biotillgängligt (tas inte upp av kroppen). Ris (*Oryza sativa*) innehåller mycket järn men bara i skalet, och eftersom oskalat ris fort förstörs i tropiskt och subtropiskt klimat så avlägsnas ofta det nyttiga höljet före lagring.

Genom att föra in en gen som mobiliserar järn (nikotinaminsyntas) och en gen som lagrar järn (ferritin) i ris har forskare från Schweiz och Filippinerna lyckats öka halten av järn upp till sex gånger jämfört med kontrollriset.³³

Genetiskt modifierad kassava redo för fältförsök: En annan viktig gröda i stora delar av världen är kassava (*Manihot esculenta*). Kassava är en värdefull kolhydratkälla, men har mycket lågt proteininnehåll, mycket låga halter av vissa viktiga vitaminer och mineraler, och saknar flera essentiella aminosyror. Det internationella forskningsprojektet ”BioCassava Plus” har som mål att

göra kassava mer näringsrik. De första genetiskt modifierade plantorna har nu fått klartecken från Nigerias biosäkerhetskommitté att börja försöksodlas och forskarna hoppas att inom en snar framtid även få klartecken att försöksodla modifierad kassava i Kenya.³⁴

Andra exempel på växter som modifierats för ett ökat näringsinnehåll är till exempel sallad (*Lactuca sativa*) med ökat innehåll av folsyra (vitamin B9)³⁵ och vete (*Triticum aestivum*) som fått en ny gen från toppamarant (*Amaranthus hypochondriacus*) och därmed producerar större mängd essentiella aminosyror än omodifierade vetesorter.³⁶

Långa fleromättade fettsyror är bra för hjärta och hjärna: Odlade oljegrödor innehåller framför allt fettsyror 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 omega-3-fettsyrorerna eikosapentaensyra (EPA) och dokosahexaensyra (DHA). Den höga halten av dessa fettsyror i vissa fiskarter beror till stor del på fiskarnas intag av plankton som syntetiserar dessa ämnen. Forskning har visat att långa, fleromättade fettsyror är viktiga för bland annat hjärt-kärlfunktionen och nervsystemet.

I en vetenskaplig artikel som publicerades i slutet av året visar forskare hur sammansättningen av omega-fettsyror i dieten påverkar mössens nervsystem. I studien utfodrades gravida möss med fyra olika typer och mängder av fettsyror; inga omega-fettsyror, låga halter av linolensyra (LNA), höga halter av LNA respektive en diet som innehöll LNA, EPA och DHA. Forskarna undersökte sedan hur avkomman (när den växt upp) reagerade vid ett klassiskt test av nervsystemet där djuren utsätts för ett plötsligt högljutt oväsen. Normalt rycker djuren till, men om de innan oväsendet utsätts för ett behagligt ljud reagerar de mycket mindre på oväsendet. Det visade sig att endast möss som utfodrats med en diet innehållande EPA och DHA reagerade på detta sätt. Mössen i de andra grupperna reagerade på oljudet på nästan samma sätt oavsett om de innan oljudet utsätts för ett behagligt ljud eller inte. Det senare beteendet är ett kännetecken för många olika typer av störningar inklusive schizofreni och ADHD.³⁷

I en översiktsartikel rapporteras om framgångar och bakslag när det gäller modifiering av oljegrödor för ökat innehåll av nyttiga fettsyror som. Den gröda som ligger närmast ett marknadsgodkännande är enligt artikeln en genetiskt modifierad sojaböna med ökad halt av stearidonsyra (SDA) som planeras att släppas ut på marknaden redan under 2010. SDA är ett förstadium till EPA och DHA.³⁸ Olja från denna sojaböna har testats av forskare vid "American Heart Association". Sojabönsoljan ökade mängden av EPA i försökspersonernas röda blodceller och forskarna menar att oljan skulle kunna vara en effektiv alternativ källa till nyttiga omega-3-fettsyror.³⁹

I Sverige försöksodlas raps som modifierats för ett ökat innehåll av bland annat EPA.⁴⁰

2 Läkemedel och vaccin

Många läkemedel består av proteiner, som vore svåra eller omöjliga att få fram i tillräckliga mängder utan genteknik. Vanligen tillverkas sådana proteiner i mikroorganismer eller kulturer av odlade däggdjursceller, men under de senaste åren har även genmodifierade växter och djur börjat användas.

2.1 Genmodifierade mikroorganismer och cellkulturer

Rapporter har under året publicerats om en rad olika läkemedel som tillverkats av genmodifierade bakterier eller andra celler och om djurförsök med ett vaccin, som består av en genmodifierad bakterie.

Mänskligt protein mot gulsot: Ett gentekniskt framställt läkemedel mot hepatit C har i en storskalig klinisk prövning visats ha god effekt. Läkemedlet består av ett protein (alfainterferon) som får kroppens celler att slå på sitt försvar mot virus och ett vanligt blodprotein (albumin), som förlänger läkemedlets livslängd i blodet.⁴¹

Antikroppar som bekämpar SLE och Alzheimers: Många nya läkemedel består av antikroppar mot olika mänskliga proteiner. Antikropparna binder till dessa proteiner och hindrar dem från att utföra sin arbetsuppgift eller ser till att immunförsvaret förstör dem. Dessa antikroppar tillverkas i stor skala av olika slags genmodifierade celler, ofta cancerceller från hamstrar. För själva tanken att föra in genen för en önskad antikropp i celler som kan tillverka antikroppen i stor skala försvarade bioteknikföretaget ”Genentech” i amerikanska domstolar framgångsrikt ett omstritt patent, som bara under 2008 gav företaget 237 miljoner amerikanska dollar i royalty.⁴² Under 2009 har en sådan antikropp använts i en stor klinisk prövning och visat sig fungera bra mot den autoimmuna sjukdomen SLE.⁴³

En liknande prövning har under året startat för en antikropp som man hoppas ska ge effekt mot Alzheimers sjukdom. Detta trots att tidiga studier tyder på att antikroppen bara har små effekter.⁴⁴

Flera forskargrupper har rapporterat att de med hjälp av genteknik designat om antikroppar, så att de blivit bättre på att se till att immunförsvaret snabbt och på önskat sätt förstör det antikroppen bundit till.⁴⁵

Antibakteriella peptider: Celler hos såväl insekter som högre djur kan när de skadas eller möter en bakterie slå på produktionen av ett slags bakteriedödande miniproteiner, kallade antibakteriella peptider. Dessa skulle kunna användas som komplement till eller ersättning för dagens antibiotika. Men det har varit nästan omöjligt att syntetisera dessa peptider kemiskt, och om man för in genen för en sådan peptid i en bakterie så dödas bakterien av de peptider den själv tillverkar. Under året har dock flera rapporter publicerats som tyder på att man tycks vara på god väg mot att lösa detta problem. Antingen genom att istället tillverka peptiden i en jästsvamp,⁴⁶ eller genom att samtidigt låta bakterien tillverka ett annat protein, som lindrar sig kring peptiden och hindrar den från att döda bakterien.⁴⁷

Rekombinanta vacciner: Genmodifierade celler kan användas för att tillverka olika vacciner. Under året har stora kliniska tester startat av ett sådant vaccin mot malaria⁴⁸ och hälsovårdsmyndigheter i USA har lagt stora beställningar av vaccin mot säsongsinfluensa hos ett företag som utvecklat metoder att tillverka vaccinet i genmodifierade insektsceller. Detta påstås leda till att vaccinet ger ett starkare skydd för äldre, och att man snabbare ska kunna tillverka stora mängder vaccin mot nya influensatyper.⁴⁹

Vaccinera med genmodifierade bakterier? Under året har det rapporterats om en genmodifierad laktobacill, som på sin yta bär proteiner som normalt finns på ytan av magsjukeframkallande *E. coli*-bakterier. Förs sådana bakterier in i tarmen på möss ger de en så kraftig immunitet att mössen tål 20 000 gånger den dos av bakterier, som dödar en icke-vaccinerad mus. Bakterierna fungerar med andra ord som ett vaccin.⁵⁰

Kemikalier till läkemedelsindustrin: Bakterier och andra mikroorganismer modifieras genom att man lägger till och ändrar ett antal olika gener, så att cellerna kan börja tillverka olika kemiska ämnen, som annars varit svåra att få tag på eller måste syntetiseras kemiskt. Mycket utveckling pågår för att tillverka läkemedel och råvaror till läkemedel på detta sätt. Denna utveckling skildras i avsnittet om genmodifierade organismer i kemisk industri.

2.2 Genmodifierade växter

På senare år har intresset för att använda växter som proteinfabriker för läkemedels- och vaccinproduktion stadigt ökat.⁵¹ Fördelarna med växtproducerade proteiner sägs bland annat 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.

En annan aspekt som diskuteras är att detta tillvägagångssätt skulle kunna underlätta distribution av läkemedel och vaccin i utvecklingsländer. Genom att tillverka vaccin i ätbara grödor skulle man kunna kringgå problemen med kylförvaring och infektionsrisken vid injicering. En annan fördel med ätbara vaccin sägs vara att det så kallade mukosala immunsvaret aktiveras, något som är av speciellt intresse när det gäller infektionssjukdomar som överförs via slemhinneytor.

Olika tillvägagångssätt för att ta fram växtproducerade proteiner tillämpas. En metod är att integrera genen för det protein man vill producera i plantans kärn-DNA. I de fall den genmodifierade

växten är tänkt att odlas i fält är det dock betydligt vanligare att man överför den nya genen till kloroplastens DNA. Kloroplasten är det utrymme i växtcellen där fotosyntesen sker och dess genetiska material nedärvs i de flesta växter maternellt, det vill säga kloroplasterna överförs vanligtvis inte till pollenet. Genom att placera den nya genen i kloroplastens DNA minimeras risken för genspridning, något som anses speciellt viktigt när det gäller denna typ av genetiskt modifierade växter. En annan strategi som i dagsläget är betydligt vanligare är att under laboratorieförhållanden producera proteinet i plantan utan att något främmande material integreras i växtens DNA, så kallat tillfälligt genuttryck. Genetiskt modifierade växter anses med andra ord vara ett lovande alternativ för produktion av proteiner för medicinska ändamål och mycket forskning pågår inom detta område.⁵²

Växtproducerade anti-HIV proteiner: Mikrobicider är ämnen som används för att hämma tillväxt av till exempel virus och bakterier. När det gäller HIV-viruset har det visat sig att proteinbaserade mikrobicider ger ett av de bästa skydden mot sexuell överföring av viruset. Ett ämne som visat sig vara mycket effektivt mot HIV-viruset är griffithsin, ett protein som produceras av en grupp rödalger (*Griffithsia* spp., ledalger).⁵³ Griffithsin verkar troligtvis genom att det binder till viruset och förhindrar att det infekterar slemhinnecellerna. Men även om griffithsin visat sig vara ett mycket lovande profylaktiskt (förebyggande) ämne så hindras utvecklingen av en praktisk användning på grund av dyra produktionskostnader.

Forskare har nu genom att överföra griffithsin-genen till tobaksarten *Nicotiana benthamiana* lyckats framställa stora mängder av proteinet. Den växthusodlade tobaken producerade så mycket som 1 gram per kg och på en yta av 460 kvadratmeter lyckades forskarna extrahera fram 60 gram griffithsin. Uppskattningsvis räcker denna mängd till en miljon doser om den administreras som gel.⁵⁴

Svenska forskare har valt ut en av HIV-virusets gener och överfört den till backtrav (*Arabidopsis thaliana*) och morot (*Daucus carota*).⁵⁵ Den gen som överförts producerar ett protein som finns i alla HIV-virusstammar och som skulle kunna fungera som vaccin. För att studera proteinets effekt på immunförsvaret matades möss med den genetiskt modifierade backtraven och som forskarna hoppades på reagerade mössens immunförsvaret och bildade antikroppar. Detta visar att HIV-protein skulle kunna fungera som vaccin.⁵⁶

Cancerläkemedel från genetiskt modifierad mossa: Paclitaxel (mer känt under namnet Taxol) är ett cytostatika som används vid behandling av cancer. Ämnet isolerades ursprungligen från barken av läkeidegran (*Taxus brevifolia*).

Läkeidegranen växer dock långsamt och producerar mycket låga halter av ämnet. Detta ledde till att flera metoder för att framställa taxol på kemisk väg utvecklades, men ingen av dessa metoder visade sig vara lämplig för storskalig produktion av läkemedlet. I dagsläget framställs paclitaxel från ett förstadium till paclitaxel som i sin tur extraheras ur idegranens (*Taxus baccata*) barr.

Försök att producera förstadium till paclitaxel i bakterier och jäst har inte varit särskilt framgångsrika. Det har även gjorts försök att producera ämnet i backtrav respektive tomat, men de genetiskt modifierade plantorna växte betydligt långsammare än kontrollplantorna. Detta berodde troligtvis på att det tillförda proteinet störde växthormonet gibberllinsyra.

En art som inte behöver gibberllinsyra för sin tillväxt är muddermossa (*Physcomitrella patens*).

Genom att föra över en gen från läkeidegran till mossan har forskare skapat en genetiskt modifierad mossa som producerar förstadiet till paclitaxel. Forskarna hoppas att i framtiden kunna använda detta system för att framställa paclitaxel, men ännu så länge är de mängder som mossan producerar alltför låga.⁵⁷

Metabolisk ingenjörskonst ger nya ämnen: Många läkemedel och förstadium till läkemedel härstammar från växter. Modifiering av naturliga produkter kan ge något annorlunda produkter som inte finns i naturen. Rosensköna (*Catharanthus roseus*) producerar en del medicinskt intressanta ämnen som till exempel vinblastin som används vid behandling av vissa typer av cancer och ajmalicin som används som blodtryckssänkande medel. Redan för två år sedan rapporterade en forskargrupp i USA att cellkulturer av rosenköna kunde producera nya ämnen om de tillsatte startmaterial som var något annorlunda än det utgångsmaterial rosenkönan vanligtvis använder. Detta inspirerade forskarna till att börja fundera över det som ibland kallas metabolisk ingenjörskonst ("metabolic engineering"), det vill säga att man förändrar de naturliga biosyntesvägarna i en organism.

Forskarna fokuserade på ett enzym som normalt använder ämnena secologanin och tryptamin som startmaterial och förändrade den gen som producerar detta enzym så att det även kunde använda andra startmaterial. Den nya genvarianten fördes in i rosensköna, vilket resulterade i en växtcellkultur som producerade en mängd nya ämnen då olika typer av utgångsmaterial tillsattes.⁵⁸

Ärtor som skyddar kycklingar mot parasiter: Efter lyckade försök har man kunnat konstatera att en genetiskt modifierad ärt (*Pisum sativum*) kan skydda kycklingar mot encelliga parasiter av släktet *Eimeria*. Parasiten invaderar och förstör fåglarnas tarmslemhinna och kontrolleras genom kontinuerlig inblandning av antibiotika i fodret.⁵⁹

Ärtan har tillförts en gen som producerar ett protein (en antikropp) som hindrar parasiten från att invadera celler i kycklingarnas tarmar. Ärtorna kan malas till mjöl och tillsättas fodret vilket enligt forskarna lämpar sig särskilt väl för kycklinguppfojdare på landsbygden i utvecklingsländer.⁶⁰

Riktlinjer för läkemedelsproducerande växter: I Europa finns ännu så länge inte några försöksodlingar med genetiskt modifierade läkemedels- eller vaccinproducerande växter. Det kan dock förväntas att ansökningar om tillstånd för fältförsök kommer att lämnas in inom en inte alltför avlägsen framtid. Av den anledningen har den europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten (EFSA) i samarbete med externa experter tagit fram riktlinjer för riskvärdering när det gäller växter modifierade för andra ändamål än användning som livsmedel eller foder. Riktlinjerna täcker inte bara in medicinska produkter utan även växter som producerar ämnen för industriella ändamål.⁶¹

2.3 Genmodifierade kor

Under året har flera artiklar publicerats som pekar mot en framtida produktion av läkemedel i genmodifierade kor. En forskargrupp har till exempel tagit fram en ko, som i mjölken producerar det mänskliga blodprotein albumin, ett protein som används i blodersättningar och idag renas fram från donerad plasma.⁶² En annan grupp har rapporterat om ett steg på väg mot genmodifierade kor eller getter som bildar stora mängder mänskliga antikroppar mot gulsotviruset hepatit A. Sådana antikroppar används för att förebygga infektion hos dem som råkat utsättas för viruset. Forskarna har skapat genmodifierade möss som bildar höga halter av antikroppen i sin mjölk.⁶³

Därutöver har under året rapporterats om en genmodifierad ko, som kan bilda mänskliga antikroppar mot olika ämnen man sprutar in i kon. Genom att i flera steg genmodifiera celler från nötkreatur och klona djur eller foster har forskarna lyckats få fram kor som helt saknar nötkreaturens egna system av gener för antikroppar. Istället bär dessa kor på en extrakromosom med människans motsvarande gen-system. När dessa nötkreatur immuniseras bildas blandningar av många olika slags mänskliga antikroppar, som kan binda till olika ställen på det ämne man sprutat in. Därigenom skiljer de sig från de så kallade monoklonala antikroppar som beskrivs av en enda gen och binder till ett visst ställe på ämnet. Dessa så kallade polyklonala antisera har i vissa kliniska situationer stora fördelar.⁶⁴

3 Industri och miljö

Genteknik har länge använts för att tillverka enzymer som används inom industrin. Under senare år arbetas också med att designa om ämnesomsättning i mikroorganismer och växter för att få dem att effektivt tillverka eller bryta ner olika ämnen. Under 2009 har dessutom en rad rapporter kommit som visar att genteknik och nanoteknik närmar sig varandra: Man utnyttjar inte bara DNA-molekylens kemiska egenskaper för en rad olika konstruktioner man har också genmodifierat virus så att själva viruspartiklarna bildat nanofibrer med önskvärda egenskaper.

3.1 Biobränslen

Forskare försöker med hjälp av genteknik skapa effektivare sätt att tillverka biobränslen.

Producera alkohol från cellulosa och lignin: Jästsvampar kan omvandla socker och stärkelse till alkohol, men de kan inte bryta ner den cellulosa och det klisterämnen (lignin) som utgör en stor del av biomassan i stammar, blad och ved. Ett sätt att lösa detta problem är att låta enzymer bryta ner cellulosa och limämne till mindre sockermolekyler innan jästsvamparna börjar arbeta. Sådana enzymer tillverkas av genmodifierade jäst- och mögelsvampar, och har hittills varit för dyra för att göra ett sådant produktionssätt ekonomiskt. Stora satsningar görs dock för att effektivisera dessa processer och företag rapporterade under året att kostnaderna för att omvandla cellulosa till etanol halverats.⁶⁵ Under klimatmötet i Köpenhamn förflyttades konferensdeltagare med hjälp av en flotta av 40 limousiner, som drevs av alkohol tillverkad från blast och strån med hjälp av enzymer producerade av två danska företag.⁶⁶ Ett annat sätt att lösa problemet skulle kunna vara att i jästsvamp sätta in gener för enzymer som kan bryta ner lignin och cellulosa.

För båda dessa strategier behöver man identifiera gener för lämpliga enzymer, som kan bryta ner ämnena under rätt betingelser. I jakten på sådana gener har forskare bland annat sekvensbestämt genom hos den cellulosanedbrytande trädsvampen *Postia placenta* och analyserat vilka av svampens proteiner som deltar i nedbrytningsprocessen.⁶⁷ Därutöver har ett antal artiklar publicerats av forskare som modifierat gener för olika cellulosanedbrytande enzymer och fått dem att arbeta snabbare, effektivare eller vid högre temperatur.⁶⁸ När lignin och cellulosa bryts ner bildas delvis andra sockerarter än då stärkelse bryts ner, varför flera forskargrupper försökt anpassa jästsvampar och andra mikroorganismer till att effektivt bryta ner även dessa sockerarter.⁶⁹

Det pågår även försök att genmodifiera växter, så att deras cellulosa och klisterämne ska bli lättare att bryta ner. Bland annat har nederländska forskare under året fått tillstånd att starta försöksodlingar av en genmodifierad poppel med minskad ligninhalt.⁷⁰ En rapport har kommit om en genmodifierad majsplanta, där generna för de proteiner som bildar lignin är modifierade, så att själva ligninet blir lättare att bryta ner.⁷¹

Bakterier som producerar vätgas: En del forskare tror att framtidens bränsle är vätgas.⁷² En bit in på året rapporterades om en genmodifierad jäststam som tillsammans med en *E. coli*-bakterie i en tvåstegsprocess kunde omvandla biomassa till vätgas.⁷³ Något senare rapporterade andra forskare att de genom att tillföra bortåt tio nya gener kunde förmå tarmbakterien *E. coli* att själv bilda vätgas i ett enda steg.⁷⁴ Båda dessa rapporter visade att sådan produktion principiellt är möjlig, men inget av systemen är ännu så effektivt att de kommer i närheten av att kunna vara ekonomiskt bärkraftiga i någon större skala.

Alger och cyanobakterier för biobränsleproduktion? Med de metoder vi idag har för att odla biobränslen skulle hela jordens odlingsbara yta bara räcka för att täcka en bråkdel av dagens bränsleförbrukning. Ska biobränslen kunna bli en väsentlig del av lösningen av världens energi-problem måste man därför hitta system som ger mångdubbelt högre avkastning än dagens. Många forskare tror att encelliga alger odlade i bassänger skulle kunna åstadkomma detta.⁷⁵ Mer än hundra olika företag arbetar därför med att försöka utveckla alger för biobränsleproduktion, flertalet med hjälp av genteknik.⁷⁶ Däribland märks företaget "Synthetic Genomics" som drivs av sekvenseringsentreprenören Craig Venter, och som under året etablerat samarbeten med såväl BP som Exxon, vilka skjuter till hundratals miljoner dollar till företagets forskning.⁷⁷

En forskargrupp har under året rapporterat att de lyckats skapa cyanobakterier (tidigare kallade blå-gröna alger) som omvandlar koldioxid till bränslet butanol.⁷⁸ En annan grupp rapporterar att de fått cyanobakterier att tillverka en blandning av bränslet isobutanol och ett utgångsmaterial för kemisk syntes, isobutyraldehyd.⁷⁹

3.2 Kemisk industri

Gentekniken tas även till hjälp för att producera en rad andra ämnen.

Plaster och polymerer: Sedan flera år tillbaka kan plaster bildas från biomassa med hjälp av gentekniskt framställda enzymer. Med sådana enzymer kan cellulosa brytas ner till druvsocker (glukos), som sedan kan jäsas till mjölksyra, som bildar polymerer (PLA) som används för att tillverka biologiskt nedbrytbar plast. Under året har rapporterats att sådan plast börjat användas till bland annat badbaljor för spädbarn, spatlar för konstnärer och konstgjord benmassa till transplantationer.⁸⁰ Under året inleddes ett samarbete mellan en stor enzymtillverkare och ett petrokemiskt

företag för att i stor skala använda gentekniskt framtagna enzymer för att tillverka polypropylen från sockerrör.⁸¹ Med hjälp av andra enzymer kan man från förnyelsebara råvaror bilda utgångsmaterial till syntetiskt gummi (isopren). Under 2009 har de två första bildäcken gjorda av sådant gummi sett dagens ljus och presenterades i anslutning till FN:s klimatmöte i Köpenhamn.⁸²

Många rapporter har också kommit om framsteg på vägen mot att låta genmodifierade celler direkt tillverka råmaterial för plaster och andra polymerer. Några exempel: Kolibakterier som tillverkar 1,3-propanediol,⁸³ pseudomonas-bakterier som bildar p-hydroxystyren (som kan bilda bläck samt gummiliknande och elastiska material),⁸⁴ jäst med enzymer på utsidan som omvandlar biomassa till mjölksyrestrar,⁸⁵ och *E. coli*-bakterier som bildar putrescin.⁸⁶ Under året har fältförsök genomförts i USA med tobak som genmodifierats för att tillverka PHA (polyhydroxyalkanoat)-polymerer. De tobaksplantor som producerade mest av ämnet innehöll 3-5% PHA.⁸⁷

Råvaror för olika användningsområden: Bakterier har under året rapporterats ha modifierats så att de tillverkar kemikalier, som är användbara inom flera olika industrier. Tarmbakterien *E. coli* har till exempel genom att tillföras en rad olika gener fått att bilda höga halter av isoprenoider, som kan användas för produktion av bland annat läkemedel, pesticider och hälsotillskott.⁸⁸ Både *E. coli* och pseudomonas-bakterier har förmåtts att bilda PHA, som används för att tillverka antibiotika och andra läkemedel, vitaminer, smak- och luktämnen och som dessutom skulle kunna bilda en användbar biologiskt nedbrytbar polymer, om ämnet i framtiden kan tillverkas till rimliga kostnader.⁸⁹ *E. coli* har med hjälp av tre nya gener förmåtts bilda glukarsyra, som används som kosttillskott, är föreslaget som utgångsmaterial för att göra nylon och förgrenade polyestrar, och är ett tänkbart cellgift och läkemedel mot högt kolesterolvärde.⁹⁰

Kemikalier för läkemedelsindustrin: Bakterier designas om för att tillverka kemikalier som är intressanta i produktionen av läkemedel. Genom att ta bort fyra och lägga till fem gener har en *E. coli*-bakterie getts förmågan att bilda ämnet tymidin, som bland annat behövs vid syntesen av bromsmediciner mot AIDS.⁹¹ När forskare ändrade styrsekvenserna framför två gener femdubblades produktionen av ett material som används vid syntes av malarialäkemedel från en tidigare genmodifierad *E. coli*-bakterie.⁹²

Naturläkemedel och kosmetika: Genom att föra in olika gener i jästsvampar har forskare fått svamparna att tillverka en rad ämnen som normalt bildas i små mängder i växter och är eftertraktade som naturläkemedel, nämligen resveratrol, naringenin, genistein, kaempferol och quercetin.⁹³ Med hjälp av två nya gener har forskare fått *E. coli*-bakterier att tillverka hyaluronsyra⁹⁴ och jästceller att tillverka ämnet dihydroxyacetone, som bland annat används i ”brun utan sol”-krämer.⁹⁵ Genom att föra in en rad extra gener i jästsvampar har man fått dem att bilda betydligt större mängder än normalt av så kallade prenylalkoholer, en grupp doftämnen som ofta används i parfymer.⁹⁶

Korn som bildar kollagen: Gelatin utvinns ur kollagen, som i sin tur fås från ben, hovar och andra djurvävnader. Det kollagen som isoleras från djurvävnad är av olika varianter och har därmed olika egenskaper. Kollagen och gelatin används bland annat i livsmedelsprodukter, vitamin- och läkemedelskapslar och kosmetika och det är viktigt att produkten är homogen (bara innehåller en kollagen- eller gelatinvariant), särskilt vid medicinska tillämpningar. För att producera en homogen produkt har forskare fört över den humana kollagen-genen till korn (*Hordeum vulgare*). Forskarna testade olika startsekvenser och den gen som producerade mest kollagen var kopplad till en startsekvens som bara uttrycks (producerar protein) i plantans frön.⁹⁷

Diverse: Ett av de företag som använder genteknik för att tillverka enzymer förklarade under året att det nu är möjligt att i tvättmedel helt ersätta de klassiska tensider (som tillverkas från icke förnyelsebara fosfater och oljor) med en kombination av olika enzymer.⁹⁸ Ett annat enzymföretag presenterade under året två nya enzymer, som kan bleka tyg vid lägre temperaturer och skonsammare pH än tidigare.⁹⁹ En svensk forskargrupp har visat att gentekniskt tillverkade så kallade ester-enzym kan vara användbara för att tillverka en viss typ av UV-härdbar trälack.¹⁰⁰

3.3 Världens första blå ros

Det australiensiska företaget "Florigene" har med hjälp av en pigmentgen från pensé skapat världens första blå ros. Under november månad började de blå rosorna att säljas i Japan och kostade då 33 amerikanska dollar per styck vilket är 10 gånger mer än andra rosor.¹⁰¹

Visserligen löd en rubrik i "The New York Times" den 6 juli 1902, "A Blue Rose Has Been Grown at Last", men antagligen var det då frågan om rosor som tagit upp färgat vatten. Enligt artikeln betyder frasen "A seeker after blue roses" ouppnåelig, men nu är den ett faktum, den blå rosen.

3.4 Syntetisk biologi

En del forskare som arbetar med genteknik närmar sig andra grenar av ingenjörskonsten, med standardiserade delar och moduler, som sedan enkelt ska kunna kombineras med varandra. I arbetet med att skapa en "bottenplatta" där man kan placera standardiserade gener, styrsekvenser och kombinationer av dessa arbetar flera forskargrupper med att skapa "minimaliserade" bakterier, som bara innehåller just de gener, som behövs för att bakterien ska kunna överleva och utföra de önskvärda arbetsuppgifterna.

Mot syntetiska bakterier: En amerikansk forskargrupp arbetar med att skapa ett helt syntetiskt tillverkat bakterie-genom och transplantera in detta i bakterier som berövats sin ursprungliga arvs-massa. Ett viktigt steg i hoptogningen av de syntetiserade delarna av bakteriegenomen visade sig behöva utföras av jästceller, och problemet kvarstod därför för forskarna att föra över ett bakterie-genom från jästceller till bakterier som förlorat sin arvs-massa. Under året rapporterade forskarna att de hittat en metod för att göra detta och visade att den fungerar genom att föra över ett naturligt men något modifierat bakteriegenom.¹⁰²

Nedbrytning: De genetiska moduler man tänker sig föra in i bakterier begränsar sig inte till gener som gör det möjligt för bakterien att tillverka vissa kemikalier. Forskare utvecklar och letar också efter gener som kan få mikroorganismer att bryta ner olika miljöfarliga kemikalier. Under året rapporterades till exempel om upptäckten av naturligt förekommande gener, som ger bakterier förmågan att bryta ner diklormetan, och som kan ge viktiga bidrag till konstruktioner som kan bryta ner andra polyklorerade kolväten.¹⁰³

Genkasset som gör modifierad bakterie lätt att hitta och döda: Om genmodifierade bakterier släpps ut för att sanera i naturen finns risken att de sprider sig i ekosystemet. Av den anledningen har en forskargrupp designat en bakterie som inte bara kan bryta ner organiska fosfor-föreningar, utan dessutom innehåller en gen som får bakterien att fluorescera i grönt (så den lätt kan detekteras) och en genkasset som ser till att bakterien begår självmord om den kommer i kontakt med det ovanliga sockret arabinos (så att den skulle kunna elimineras ur miljön genom att hålla på en lösning av detta socker).¹⁰⁴

Detektorer: Forskare har modifierat bakterier och andra celler så att de ska kunna fungera som detektorer för olika kemikalier. Detta görs genom att utnyttja naturligt förekommande styrsekvenser som gör att organismerna reagerar på närvaron av ett visst ämne i miljön. Dessa styrsekvenser kopplas samman med gener för proteiner som är lätt att detektera mängden av. Sådana proteiner kan exempelvis fluorescera, eller ge upphov till en elektrisk ström. Under 2009 har bland annat rapporterats om modifierade bakterier som kan reagera på närvaro av aromatiska aldehyder¹⁰⁵ och kloroform.¹⁰⁶

Konstgjord biologisk klocka: Forskare har kombinerat styrsekvenser och gener för reglerande proteiner som binder dessa styrsekvenser. Man har då fått ett oscillerande klocklikt system, där produktionen av vissa reglerande proteiner slås på och av med jämna mellanrum. För att visa att systemet fungerar konstruerade forskarna jästceller som vid bestämda tidpunkter klumpade ihop sig med varandra och sjönk till botten av behållaren de odlades i.¹⁰⁷

Magnet och strålskydd: Andra forskare har undersökt hela arvs-massan hos magnetiska bakterier, och identifierat olika gener, som gör det möjligt för bakterien att orientera sig i ett magnet-fält.¹⁰⁸ Forskare har också sekvensbestämt arvs-massan hos en bakterie i Sahara som är mycket

tålig för solens UV-strålning, och genom att jämföra dess genom med arvsmassan hos bakterier som tål radioaktiv strålning identifierat grupper av gener som tillsammans åstadkommer skydd mot elektromagnetisk strålning med hög energi.¹⁰⁹

Patent och syntetisk biologi: I en debattartikel i tidskriften "Nature Biotechnology" hävdar två forskare att utvecklingen mot allt komplexare gentekniska konstruktioner kan hämmas av svagheter i dagens system för immaterialrätt, där oklarheter kring vilka patent som omger olika moduler kan minska företagens intresse att testa och utveckla nya kombinationer. Detta gäller särskilt i USA, där giltigheten av ett registrerat patent ofta avgörs först i efterhand i en domstol, om och när någon utmanar patentet. Författarna menar därför att det idag även ligger i företagets intresse att det utvecklas linux-liknande system för öppet samarbete mellan forskare och företag.¹¹⁰

Arbetet mot syntetisk biologi motiveras inte bara med den praktiska nytta de olika konstruktionerna kan ha. Många forskare menar också att dessa försök att konstruera olika funktioner ger ökad förståelse av liknande funktioner i naturen. I en översiktsartikel¹¹¹ citerar två forskare på området Richard Feynman: "What I can not create, I do not understand."

3.5 DNA-nanoteknik

Under året har en rad artiklar publicerats där DNA använts i olika nanotekniska konstruktioner.

Nanostrukturer av DNA: En rad forskargrupper har använt DNA-molekylens förmåga att baspara med sig själv och varandra för att designa olika nanostrukturer. Genom att utelämna eller lägga till en extra byggsten på den ena eller den andra strängen kan man få kedjorna att böja sig på ett kontrollerat sätt, och genom att få olika kedjor att baspara till varandra har man bland annat kunnat skapa böjda och vridna strukturer,¹¹² kors och tunna rör,¹¹³ pyramidformade containrar,¹¹⁴ en box med ett lock som kan öppnas genom att tillföra ytterligare en DNA-molekyl¹¹⁵ och en tvåbent struktur som kan vandra i en bestämd riktning längs en DNA-molekyl.¹¹⁶

Plocka och märka med DNA: Vidare har forskare designat DNA-sekvenser, som kan användas för att plocka upp kolnanotuber med specifika dimensioner och andra egenskaper ur den blandning av olika tuber som bildas vid tillverkningen.¹¹⁷

DNA-molekyler med olika sekvenser har använts för att märka in hundramiljontals olika kemiska ämnen innan man undersöker vilket eller vilka av dem som skulle kunna binda till ett visst protein, och därmed vara intressanta som läkemedel. Man kan fästa proteinet på en yta, hålla på en blandning av 800 miljoner olika inmärta kemikalier, tvätta bort dem som inte binder, sekvensbestämmer det DNA som fastnat på ytan och därmed få reda på vilket eller vilka ämnen som kan binda till proteinet.¹¹⁸

DNA-konstruktioner på, i och av celler och virus: Forskare har fäst enkelsträngade DNA-molekyler på utsidan av celler, och när dessa basparat med varandra har cellerna bundit till varandra i specifika komplexa arrangemang. Olika celltyper har kunnat fås att på ett lökliknande sätt arrangera sig i lager.¹¹⁹ DNA-molekyler har även använts för att bygga en liten maskin som kan läsa av pH inne i levande celler.¹²⁰ Genom att modifiera generna för ett fiberformat bakterievirus (som kallas fag M13) har man i dess ytproteiner satt in olika handtag, som kan gripa tag i andra material, som då fäster på fiberns utsida. På detta sätt har genmodifierade virus blivit nanofibrer med en rad olika egenskaper. Bland annat har man blandat sådana fibrer i det katodmaterial som används i litiumbatterier, vilket kraftigt förstärkt batteriernas effekt.¹²¹

4 Nya metoder och tillvägagångssätt

Det pågår en snabb utveckling av metoder för att hitta, förbättra och föra in genetiskt material i olika organismer.

4.1 Hitta gener för intressanta proteiner

Forskare arbetar med att programmera om ämnesomsättningen hos bakterier, svampar och växter för att få dem att bilda önskvärda kemikalier, och man tillverkar med genteknik ett stort antal proteiner som används direkt i olika industriella processer. I båda fallen behöver gener för enzymer som utför önskvärda steg under önskvärda förhållanden identifieras.

Sekvensbestämning av intressanta organismer: Ett sätt att hitta gener av intresse är att sekvensbestämning hela genomet hos organismer, som man vet kan utföra de processer man är intresserad av. Under året har man till exempel forskare kartlagt arvsmassan för bakterien *Comamonas testosteroni*, som kan bryta ner både testosteron och klorerade aromatiska kolväten och som därför innehåller gener av intresse för sanering,¹²² *Acidothermus cellulolyticus* som kan bryta ner cellulosa vid höga temperaturer, och därför misstänks bära på gener som kan vara intressanta för att processa biomassa¹²³ och *Desulfurococcus kamchatkensis* som lever i heta källor och tros bära på gener för enzymer som kan bryta ner proteiner vid höga temperaturer, något som bland annat kan vara av intresse vid tvättmedelstillverkning.¹²⁴

Sekvensbestämning av metagenom i ekosystem: Ett annat sätt att hitta intressanta gener är att fokusera på hela ekosystem, där man vet att den process man är intresserad av förekommer. Man samlar då ihop celler från ekosystemet, renar fram DNA (utan att bry sig om vilken organism det kommer ifrån), och letar sedan efter gener som beskriver proteiner med den funktion man är intresserad av.¹²⁵ Inte minst letar många forskargrupper efter gener i arktiska ekosystem, där man hoppas hitta gener för proteiner som kan arbeta vid låga temperaturer.¹²⁶ I sådana miljöer har två forskargrupper under året rapporterat att de hittat gener för enzymer som kan bryta ner respektive bearbeta fetter i kyla.¹²⁷ Genom att leta DNA i förorenad mark har andra forskare hittat gener för proteiner som kan bryta ner bifenol¹²⁸ och i rötslam har man hittat gener för proteiner som kan bryta ner aromatiska kolväten.¹²⁹ En annan forskargrupp har hittat ett antal gener för proteinnedbrytande enzymer, som skulle kunna vara användbara till så skilda saker som att förbättra smaken på korvar och patéer till att tillsättas tvättmedel för att bryta ner besvärliga fläckar.¹³⁰

4.2 Metoder för genmodifiering av mikroorganismer

En snabb utveckling pågår där själva redskapen för genmodifiering effektiviseras.

Effektivare sätt att modifiera bakterier: När man för in nya gener i bakterier brukar man först sätta in generna i små cirkulära DNA-molekyler, som kallas plasmider. Dessa har dock bland annat med tiden en tendens att försvinna ur bakteriekulturer.

Forskare har nu utvecklat en slags kassett där man kan sätta in alla de gener man vill överföra till bakterien. Väl inne i bakterien integreras kassetten i bakteriens egen DNA-molekyl. Kassetten kan kopiera sig själv ett antal gånger, så att det kluster av gener man fört in kan finnas i uppemot fyrtio exemplar i bakterien. Med denna metod fick forskarna stabilare och kraftigare produktion från de nya generna. När en grupp gener som får bakterien att tillverka kemikalien poly-3-hydroxybutyrat fördes in med hjälp av denna typ av konstruktion fyrdubblades produktionen av ämnet jämfört med bakterier, där generna förts in på vanligt sätt.¹³¹

Optimera många gener på en gång: Då forskare vill förbättra bakteriers förmåga att bilda olika ämnen försöker de ofta förbättra gener för viktiga nyckelenzymer. Hittills har sådan så kallad "enzyme engineering" gjorts med en gen i taget. Under året har en forskargrupp presenterat en metod där man först identifierar ett antal enzymer som eventuellt kan vara önskvärda att förbättra och därefter i ett enda svep åstadkommer ett stort antal bakterier med olika kombinationer av mutationer i generna för de enzymer man är intresserad av. Genom automatiska processer testas sedan bakterierna för förmågan att tillverka ämnet, varpå processen upprepas med de bakterier som förbättrats mest. Efter att på tre dagar ha testat över fyra miljarder olika kombinationer av mutationer i 24 olika gener identifierade forskarna bakterier som producerade antioxidanten lykopen fem gånger effektivare än normalt.¹³²

Välja rätt bland synonyma ord: I genernas språk finns många synonymer, och en cell tar olika lång tid på sig när den ska översätta de olika synonymerna till en aminosyra (proteinbyggen). Olika arter har dock olika preferenser för de olika synonymerna, så ett ordval som ger en

snabb översättning i en jästsvamp kan gå mycket långsamt att översätta i en tarmbakterie.¹³³ Detta skapar vissa problem när forskare nu flyttar gener fram och tillbaka mellan arter och för ihop gener med olika ursprung i en och samma cell. Av den anledningen har forskare börjat undersöka om man kan snabba på produktionen av ett protein genom att anpassa valet av synonymer efter den art i vilken genen ska användas.¹³⁴

En forskargrupp har visat att man genom att variera användningen av olika synonyma ord i en gen kan få dramatiska effekter på hur mycket *E coli*-bakterier bildar av ett protein. Med somliga kombinationer av synonymer kunde mer än 30 % av bakteriens proteinmassa bestå av detta protein, medan andra kombinationer inte ens gav upphov till detekterbara mängder av proteinet.¹³⁵

Förbättra mögelsvampars förmåga att tillverka rekombinanta proteiner: Under året har flera forskargrupper presenterat genmodifierade mögelsvampar, där själva poängen med genmodifieringen är att svamparna ska bli bättre på att tillverka proteiner från andra gener, som också sätts in i svampen.

En mögelsvamp som japaner i årtusenden använt för att fermentera mat (*Aspergillus oryzae*) har berövats gener för ett antal enzymer som klipper sönder proteiner, och därmed gjort det möjligt att använda denna garanterat ofarliga värd för att tillverka proteiner i stor skala.¹³⁶

Två andra mögelsvampar, som redan används för att tillverka proteiner (*Aspergillus nidulans* och *Aspergillus niger*), har visat sig inte vara naturligt anpassade för att leva med så god syre- och näringsstillgång som finns i odlingstankar. Mögelsvamparna har därför försetts med nya gener för att lagra syre respektive hantera näring, vilket avsevärt förbättrat deras egenskaper som proteinproducenter.¹³⁷

4.3 Metoder som kan användas inom växtförädlingen

Genetisk modifiering med precision: Med de klassiska metoderna för genmodifiering vet man inte i förväg var i arvsmassan en tillförd gen hamnar, men nu har forskare tagit fram verktyg som "leder" genen till en förutbestämd plats i organismens genom. En av dessa tekniker bygger på så kallade zink-fingernukleaser (ZFN) som består av två huvudkomponenter; en som kan känna igen och binda till en specifik plats i genomet (Zinkfingrar) och en som klipper upp DNA-strängen (vanligtvis enzymet *FokI*) på den plats där man vill att den tillförda genen ska hamna. Den del som känner igen och binder till DNA-spiralen kan designas utifrån var i genomet man vill placera genen.

ZFN-tekniken utvecklades av företaget "Sangamo Bioscience".¹³⁸ Det är ett medicinskt inriktat företag, men har en överenskommelse med företaget "Dow AgroScience"¹³⁹ som innebär att de kan använda ZFN-teknologin för att modifiera växter. Med hjälp av "EXZACT Precision Technology" som företaget kallar tekniken har de redan tagit fram en herbicidtolerant majs.¹⁴⁰ I början av 2010 inledde "Dow AgroScience" ett samarbete med det icke-vinstdrivande forskningsinstitutet "Donald Danforth Plant Science Center". Institutet kommer att använda tekniken för att studera hur den kan användas för att på olika sätt förädla kassava (*Manihot esculenta*).

ZFN-tekniken kan även användas för att skapa eller "reparera" mutationer.¹⁴¹ (Se vidare under avsnitt 5)

En liknande teknik är den så kallade "Directed Nuclease Editor"-tekniken (DNE). Här använder man sig av en annan typ av enzymer (homing endonukleaser) som molekylära saxar. Man har visat att man på samma sätt som med ZFN-tekniken i förväg kan bestämma var DNA-brottet ska ske och därmed var i arvsmassan den tillförda genen integreras.¹⁴²

Företaget "Precision Bioscience", som utvecklat tekniken, har under året inlett ett samarbete med "Bayer CropScience" som är ett av de ledande företagen när det gäller utveckling av genetiskt modifierade växter. Man kan med andra ord förvänta sig att genetiskt modifierade grödor som tagits fram med hjälp av DNE-tekniken kommer att se dagens ljus inom en inte alltför avlägsen framtid.¹⁴³

Växtförädling med hjälp av små RNA-molekyler: Växter, djur och människor har alla ett liknande maskineri för att stänga av gener, en process som kallas RNA-interferens (RNAi). De

forskare som i en artikel publicerad 1998 beskrev RNAi-processen i nematoden *Caenorhabditis elegans* belönades med Nobelpriset i medicin eller fysiologi 2006.¹⁴⁴ Samma år (1998) publicerades upptäckten av ett liknande system i växter och författarna beskrev då bland annat, hur de med hjälp av RNAi tagit fram virusresistenta tobaksplanter.¹⁴⁵

Några av de tidigaste gentekniskt framtagna växter som odlats kommersiellt, till exempel virusresistent papaya, squash och tomat togs fram med en form av RNAi-teknik även om man då inte riktigt förstod hur det hela fungerade. Ett annat exempel är den första kommersiellt odlade genetiskt modifierade växten, ”Flavr Savr”-tomaten med fördröjd fruktmognad.

Under de senaste 10 åren har en mängd artiklar visat att RNAi är en evolutionärt bevarad mekanism i växtvärlden och att de små RNA-molekylerna har många olika funktioner.

I en översiktsartikel publicerad under året diskuteras bland annat teknikens möjliga tillämpningsområden. RNAi-tekniken kan ge nya varianter av våra grödor utan att nya proteiner introduceras i livsmedels- eller foderkedjan. Tekniken kan bland annat användas för att förbättra näringsvärdet i olika grödor, eliminera allergener,¹⁴⁶ skapa hansterilitet (inget pollen produceras) för förädlingsändamål, minska mängden giftiga produkter och modifiera många andra egenskaper. Forskare har till exempel tystat gener i bomullsfrön vilket gör att denna, annars giftiga näringskälla, går att äta. Med RNAi-tekniken har forskare även tagit fram insektsresistenta respektive nematodresistenta växter.¹⁴⁷

GMO eller inte GMO? Vissa nya tekniker resulterar i en organism som inte bär på något främmande DNA och det är i dagsläget oklart om dessa tekniker enligt lagstiftningen ger upphov till en GMO eller inte. Detta beskrivs i avsnitt 5.

4.4 Metoder för genmodifiering av djur och mänskliga stamceller

Under året har en rad steg tagits, som i framtiden kan göra det nästan lika lätt att modifiera en rad andra försöksdjur som det idag är att genmodifiera möss. Denna utveckling skildras närmare i avsnitt 10.4. Därutöver har forskare utvecklat metoder för att föra in och förändra gener i mänskliga embryonala och inducerade stamceller. Detta beskrivs närmare i avsnitt 9.2.

5 Nya tekniker och GMO-lagstiftningen

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

Lagstiftningen är processbaserad, det vill säga det är tekniken som regleras, och definitionerna i direktiven har 20 år på nacken. Under de senaste 20 åren har utvecklingen inom det gentekniska området gått rasande fort. Detta har lett till att det i nuläget är oklart om vissa tekniker leder till en GMO eller inte.¹⁴⁸ Av den anledningen har EU-kommissionen tillsatt en vetenskaplig arbetsgrupp med uppgift att analysera en rad nya tekniker i förhållande till lagstiftningen.

Flera av de nya teknikerna resulterar i en organism som inte bär på något främmande DNA och som därför i många fall inte går att skilja från en traditionellt framtagen eller naturlig variant av en organism.

En av de tekniker som diskuteras är den så kallade ODGM-tekniken ("Oligonucleotide-dependent gene mutation") eller RTDS ("Rapid Trait Development System") som den också kallas. Tekniken resulterar i enstaka mutationer på ett givet ställe i arvmassan. Med ODGM-tekniken väljer man ut en specifik gen som man vill mutera, skapar en oligonukleotid (en kort DNA-bit) som kan binda till den gen man vill mutera och för in den i en växtcell. Oligonukleotiden binder till växtgenen med undantag för någon enstaka nukleotid i oligonukleotiden som inte kan baspara med nukleotiden i växtgenen (DNA är uppbyggt av fyra nuklotider A, T, G och C, och A binder (basparar) alltid till T och G till C). Växtens eget reparationssystem upptäcker att nukleotiderna inte kan baspara och använder sig av den pool av nukleotider som finns i cellen för att byta ut en nukleotid i växtens DNA. Därmed har en mutation skapats och den tillförda oligonukleotiden har gjort sig jobb och bryts ner av växtcellens enzymer. Något främmande DNA har alltså inte integrerats i växtens arvs massa. Med hjälp av denna teknik har forskare tagit fram en raps som är herbicidtolerant.¹⁴⁹

Andra tekniker med vars hjälp enstaka, platsspecifika mutationer kan skapas är Zink fingernukleas-tekniken (ZFN) och "Directed Nuclease Editor"-tekniken (DNE).^{150, 151}

Den sistnämnda tekniken har ännu inte diskuterats av EU-gruppen eftersom den presenterades i en vetenskaplig artikel så sent som i november 2009. Skillnaden mellan ZFN- och DNE-tekniken är bland annat att man använder sig av olika enzymer som molekylära saxar. Båda dessa tekniker kan även användas för att styra en gen så att den integreras på en förutbestämd plats i arvmassan, men då resulterar det utan tvekan i en GMO.¹⁵² (Se vidare under avsnitt 4.3)

De ovan nämnda tekniker (ODGM, ZFN och DNE) är alla metoder som resulterar i riktade mutationer. Detta kan jämföras med traditionell mutationsförädling där man använder kemikalier eller strålning för att skapa mutationer. I det senare fallet skapas betydligt fler mutationer och mutationerna inträffar slumpmässigt i arvmassan. Även om resultat av traditionell mutagenes enligt lagstiftningens är en GMO, så är denna typ av organismer undantagna GMO-lagstiftningen.

En annan teknik som diskuteras är "reverse breeding" där genetisk modifiering används i ett tidigt steg i förädlingsprocessen för att snabbt åstadkomma homozygota plantor för hybridförädling.¹⁵⁵ Med homozygot menas att de båda kromosomerna i ett kromosompar är identiska, något som även kan åstadkommas via inavel, men som då är mer tidsödande. När två homozygoter korsas får man en så kallad heterosiseffekt i avkomman. Detta betyder att hybriden i många avseenden är mycket bättre än de homozygota föräldrarplantorna.

Tekniken går ut på att via en tillförd gen hämma rekombinationen under meiosen (den celledningsprocess då könsceller bildas). Rekombination är en naturlig process som leder till variation i avkomman och som innebär att kromosomparen utbyter DNA-fragment med varandra. Det pollen som plantan producerar innehåller med andra ord kromosomer som inte rekombinerat, vissa bär på den nya genen andra inte. Kromosomerna i pollenet fördubblas med hjälp av traditionella föräd-

lingsmetoder och de plantor som inte bär på något främmande DNA väljs ut. Resultatet blir en homozygot planta som inte bär på något främmande DNA. Därefter kan man på sexuell väg korsa två homozygota plantor och bland annat återskapa den ursprungliga heterozygota plantan. Den slutgiltiga förädlingsprodukten bär alltså inte på något främmande DNA. Faktum är att ingen av de kromosomer som ingår i den färdiga plantan någonsin burit på något främmande DNA.

Ympning av skott på grundstam är mycket vanligt när det gäller frukträd, men används även vid odling av till exempel tomat och vattenmelon. Skott från vattenmelon ympas till exempel ofta på kalebassgrundstammar eftersom det ger resistens mot jordburna svampar och päron i kommersiell odling ympas på kvitten. I arbetsgruppen diskuteras bland annat ympning av omodifierade skott på genetiskt modifierad grundstammar. Proteiner och RNA-molekyler kan transporteras från grundstammen och påverka delarna ovan jord utan att dessa i sig blir genetiskt modifierade. Täcks till exempel ett äpple som produceras från ett träd som växer på en genetiskt modifierad grundstam av lagstiftningen?

Även syntetiska genom och syntetiska organismer diskuteras. I dessa fall är det dock inte frågan om några mindre modifieringar av en organisms arvs massa, men GMO-lagstiftningen är den enda nuvarande lagstiftning under vilken teknikerna möjligtvis hör hemma.

6 Odling av genetiskt modifierade växter

6.1 Global odling

Under 2009 odlades genetiskt modifierade grödor på 134 miljoner hektar världen över, en ökning med 9 miljoner hektar jämfört med 2008. Siffran motsvarar cirka 9 % av jordens odlingsbara mark.

Genetiskt modifierad soja odlades på 77 % av den totala sojabönsarealen i världen. Motsvarande siffra för bomull var 49 %, majs 26 % och raps 21 %. Övriga genmodifierade växter som odlades kommersiellt under 2009 var squash, papaya, alfaalfa, sockerbeta, tomat, poppel och paprika.

Totalt odlades genetiskt modifierade grödor i 25 länder, vilket är samma antal som 2008. Costa Rica har tillkommit och är det tionde latinamerikanska land som odlar genmodifierade grödor. I Tyskland togs i slutet av 2008 beslutet att nästkommande år inte odla någon genmodifierad majs.

De största arealerna med genmodifierade grödor finns i USA, följt av Brasilien, Argentina, Indien och Kanada. Under 2009 var till exempel 85 % av den odlade majsen i USA genetiskt modifierad. I Kanada var 96 % av de sockerbetar som odlades 2009 och 93 % av rapsen ("canola") genmodifierad.

Indien är den största producenten av genmodifierad, insektsresistent bomull och under 2009 upp tog den så kallade *Bt*-bomullen 87 % av den totala bomullsarealen i Indien.¹⁵⁴

6.2 Odling i Europa

De genetiskt modifierade grödor som odlas inom EU är alla hybrider som bygger på MON 810, en majs med inbyggd resistens mot bland annat majsrott (*Ostrinia nubilalis*). Totalt fanns vid årsskiftet 2009/2010 139 hybrider mellan MON 810 och konventionell majs på EU: s gemensamma sortlista.

Till skillnad mot övriga delar av världen fortsätter arealerna som odlas med genmodifierade grödor att minska i Europa. Under 2009 odlades 94 750 hektar med den genetiskt modifierade majsen, att jämföra med 2008 då majsen odlades på 107 719 hektar.

Den genetiskt modifierade majsens odlades under 2009 i Spanien, Tjeckien, Portugal, Slovakien, Rumänien och Polen. Majsmott finns inte i Sverige och odling i Sverige av den genmodifierade majsens är därför inte aktuell. Under 2008 odlades den majsmott-resistenta majsens även i Tyskland, men där beslutade man i slutet av 2008 att inte odla majsens kommande år.¹⁵⁵

6.3 Försöksodlingar i Sverige

I Sverige odlas inga genetiskt modifierade grödor kommersiellt, men ett antal fältförsök har genomförts under året, bland annat försök med virusresistent sockerbeta, äppel- och pärongrundstammar med förbättrad rotningförmåga, raps med ändrad oljesammansättning och bladmögelsistent potatis.

Bladmögel och brunröta orsakas av den svampliknande organismen (oomyceten) *Phytophthora infestans*. I den vilda potatissläktingen *Solanum bulbocastanum* finns gener som ger resistens mot bladmögel och brunröta. Det är möjligt att korsa in dessa gener i den vanliga potatisen (*Solanum tuberosum*) men inte direkt. Man måste använda sig av både så kallade artbryggor och av kromosomfördubblingar. Man kan till exempel korsa potatisen med vildarten *Solanum acaule* och kromosomfördubbla avkomman. Därefter korsas avkomman med en annan vildart (*Solanum phureja*). Avkomman från denna korsning går sedan att korsa med potatis. Resultatet blir alltså en planta som förutom potatisgener innehåller gener från tre vilda potatissläktingar. Vilda potatisarter bär på många oönskade egenskaper som till exempel dålig knölsättning och höga halter av giftiga ämnen (alkaloider). Den potatis som nu försöksodlas i Sverige innehåller inga andra nya gener än de två generna från *S. Bulbocastanum* som gör potatisen resistent mot bladmögel och brunröta.¹⁵⁶

6.4 Kina godkänner två nya genetiskt modifierade grödor

I slutet av november 2009 gav det kinesiska jordbruksdepartementet klartecken till två genetiskt modifierade grödor; ett insektsresistent ris (*Bt*-ris) och den så kallade fytasmajsens.¹⁵⁷ Både riset och majsens är framtagna av kinesiska forskare med offentliga medel.¹⁵⁸

Fytat är den huvudsakliga lagringsformen för fosfor i många växtvävnader, speciellt i frön. Fosfor i denna form är inte i någon större utsträckning tillgängligt för andra djur än idisslare eftersom de producerar mycket små mängder av fytas, det enzym som bryter ner fytat. Majs är en av huvudingredienserna i gris- och hönsfoder, och fytatet i djurens avföring anses vara den huvudsakliga källan till fosforföroreningar från djurproduktion. Den majs som nu godkänts har tillförts en fytasgen från svampen *Aspergillus niger*. Fytaset, som endast produceras i majskornen, gör att fytatet blir tillgängligt för djuren, vilket man hoppas ska reducera den miljöpåverkan fytatet i djurens avföring innebär.

7 DNA-tester

Kunskapen om vilka gener som påverkar sannolikheten för olika egenskaper och sjukdomar ökar snabbt. Samtidigt utvecklas allt snabbare och effektivare metoder för att till låga kostnader testa stora mängder gener eller DNA-varianter. Detta har lett till en explosion av användningen av olika DNA- och gentester.

7.1 Gentester inom sjukvården

Gentester används i ökad utsträckning inom sjukvården. De flesta läkare är dock bara intresserade av att använda tester där resultatet ger information som är kliniskt relevant, det vill säga kan hjälpa patient eller läkare att fatta beslut om en behandling, ett ingrepp eller en förebyggande åtgärd.

Embryodiagnostik: Från Storbritannien rapporterades under året den första födelsen av ett barn, som efter embryodiagnostik garanterats att inte bära på en genvariant som ger kraftigt ökad risk för bröstcancer (en variant av genen BRCA-1).¹⁵⁹

Gentester och HIV-infektion: Genom en kombination av gentester och benmärgstransplantation har en patient befriats från HIV-infektion. Patienten drabbades av leukemi och svarade inte på cellgiftsbehandling. Man lyckades då med hjälp av gentester hitta en benmärgsgivare som inte bara hade tillräckligt lika transplantationsantigener som patienten, utan dessutom en variant av genen CCR5 som gör det mycket svårt för HIV-viruset att tränga in i de vita blodkropparna. Två år efter transplantationen rapporterades mannen inte bära på några detekterbara mängder av HIV-viruset.¹⁶⁰

DNA-test för att tidigt upptäcka tjocktarmscancer: Ett helt nytt slags DNA-test för att tidigt kunna upptäcka tjocktarmscancer med hjälp av ett enkelt blodprov har börjat användas i Europa. I långt mer än hälften av dessa tumörer har kemikalier kallade metylgrupper fästs vid en viss gen, vilket gör att den genen inte kan användas. Testet undersöker om DNA som cirkulerar fritt i blodet har metylgrupper fastsatta på detta ställe.¹⁶¹

Omfattande gentester i cancerdiagnostik? Från USA rapporterades flera cancerkliniker under året överväga att rutinmässigt börja testa vissa cancerformer för något hundratal tänkbara mutationer, för att få information som man menar kan vara till hjälp vid val av lämplig behandling. Ett privat företag uppges redan ha haft fem kunder som betalat mellan femtio och hundratusen dollar var för att analysera tänkbara mutationer och mängd avläsning hos tusentals gener i cancer-cellerna.¹⁶²

Upptäckter som kan ge framtida gentester: En rad fynd har rapporterats, som i framtiden kan leda till gentester, som skulle kunna användas för att välja behandling eller besluta om förebyggande insatser. Man har bland mycket annat hittat kombinationer av genvarianter som ökar risken för biverkningar från ett läkemedel mot reumatism nio gånger, och andra kombinationer som ökar risken nästan fyra gånger för att läkemedlet inte ska fungera.¹⁶³

En gen har identifierats där man måste ha en viss genvariant för att ett ofta använt viktminskande läkemedel ska fungera¹⁶⁴ och man har funnit en gen som har stor effekt på sannolikheten för att en mycket påfrestande läkemedelsbehandling mot hepatit C ska ha effekt.¹⁶⁵

En genvariant har upptäckts öka risken 80 gånger för att ett visst antibiotikum ska ge svåra lever-skador.¹⁶⁶ Forskare har vidare funnit att om man har en viss gen i fler exemplar än normalt får man ökad risk för många tumörer, men att dessa samtidigt är känsliga för ett visst cellgift.¹⁶⁷ Därtill har man hittat en gen med kraftig effekt på sannolikheten att lyckas sluta röka¹⁶⁸ och en gen som både påverkar risken för opiatmissbruk och den dosering som behövs vid metadonbehandling.¹⁶⁹

7.2 Gentester direkt till konsumenten

Ett antal företag, varav ett svenskt, marknadsför idag på internet gentester via postorder.¹⁷⁰ Flertallet av företagen erbjuder två typer av testpaket: Ett som analyserar ett antal DNA-varianter (oftast utanför generna) som ger information om ens förfäders geografiska ursprung, och ett som analyserar ett betydande antal gener där olika varianter påverkar risken för olika sjukdomar. Dessa så kallade ”direct to consumer”-tester har debatterats flitigt i den vetenskapliga litteraturen under 2009.

Utvärdering av paket med tester av gener som påverkar sjukdomsrisker: En grupp forskare publicerade under slutet av 2009 en utvärdering av medicinska testpaketen från två marknadsledande aktörerna i USA.¹⁷¹ De lät fem personer genomgå bägge företagens testpaket, och jämförde resultaten. Författarna kritiserar bägge företagen för att de inte talar om för testpersonerna vilken liten andel av den sammanlagda genetiska risken för de olika sjukdomarna som dessa tester egentligen mäter (för de flesta sjukdomar mindre än 10-20%). Vidare konstaterades att de testade personerna i många fall fick dramatiskt olika prognoser från de olika företagen. En av försökspersonerna fick av det ena företaget veta att hon hade 1,25 gånger normal risk för psoriasis, medan det andra företaget sade att risken var fyra gånger den normala. I en tredjedel av fallen sade svaren från det ena företaget att en testperson hade högre risk än normalt för en viss sjukdom,

medan svaret från det andra sade att hon hade lägre. Detta beror dock inte på några tekniska problem med själva testerna. Anledningarna är för det första att företagen för många sjukdomar valt att testa olika uppsättningar av gener, och för det andra att det ena företaget sedan frågar sig om detta innebär att man har större eller mindre risk än andra av samma kön att drabbas av sjukdomen, medan det andra företaget frågar sig hur risken förhåller sig till andra i samma åldersgrupp.

Diskussion kring härstamningstester: Liknande problem diskuteras när det gäller härkomsttesterna. Bland annat har det påpekats att en rad nyckelbegrepp kring informationen som till exempel sannolikhet, härstamning och ursprung är oklart definierade och används på olika sätt av olika företag.¹⁷²

Hacka sig till andras DNA? En fråga som rests angående postordertester är om det skulle vara möjligt att lura till sig ett DNA-prov från en annan person och få det analyserat av något företag. En journalist på den populärvetenskapliga tidskriften "New Scientist" bestämde sig därför för att testa om det var möjligt att köpa en analys av DNA som lämnats kvar från saliven på kanten av ett ölglas. Det visade sig inte vara så lätt. Till en början blev journalisten tvungen att hitta ett företag som hjälper polisen med att ta hand om prover från brottsplatser. Det DNA-prov han då fick var dock alldeles för litet för att något av de postorderföretag som marknadsför sig mot allmänheten skulle kunna analysera det, men efter en del letande kunde han hitta ett företag som normalt hjälper forskare med DNA-analyser. De resultat han fick bestod dock bara av rådata, som han själv var tvungen att tolka med hjälp av databaser på nätet. Slutsatsen är att man alltså behöver en hel del specialistkunskap för att kunna hacka sig till en annan människas DNA-profil från urdruckna ölglas. Däremot kunde journalisten enkelt få postorderföretagen att analysera sperma från en av hans vänner, bara genom att skriftligt intyga att den kom från honom själv.¹⁷³

7.3 Gentester för kontroll och bevakning

DNA-test av immigranter för att avgöra ursprung: Brittiska immigrationsmyndigheter har under året beslutat sig för att använda en kombination av DNA-tester och mätning av relationen mellan olika radioaktiva isotoper i naglar och hår för att avgöra om immigranter verkligen kommer från de delar av världen, som de säger sig komma från. I ett pilotarbete ska dessa undersökningar användas för att testa påståenden om att man kommer från Somalia. Förslaget har väckt stark kritik från många forskare, som menar att eftersom människor flyttar finns det dramatiska skillnader mellan genetikerens försök att hänföra en person till en viss population med ett visst ursprung, och myndigheternas behov av att avgöra var människan bodde något år tidigare. Dessutom menar man, är kunskapen om olika DNA-varianter i Afrika ännu så länge är så fragmentarisk, att även försöken att hänföra människor till olika populationer är relativt osäkra.¹⁷⁴

Analys av ålars och tryffelsvampars ursprung: Gentester kan öka chanserna för den utrotningshotade europeiska ålen att överleva. Forskare på Naturhistoriska Riksmuseet i Stockholm har utvecklat ett DNA-test som kan avgöra om en sönderskuren bit rökt ål kommer från den utrotningshotade arten eller inte. Därigenom hoppas man att det ska bli lättare att stoppa den förbjudna handeln med denna ål.¹⁷⁵

Ett motsatt problem hoppas man kunna lösa vad gäller tryffelsvampar, där man hittat områden i arvsmassan med stor variation, som avslöjar var svampen växt. Eftersom tryffelsvampar från olika regioner har olika gott rykte och därmed dramatiskt olika pris hoppas man att DNA-tester ska kunna motverka att svampar från mindre prestigefyllda regioner säljs under falskt namn.¹⁷⁶

7.4 DNA-tester inom hälso- och hygienvård

DNA-tester har i många år använts för att identifiera och spåra bakterier och virus, både i prover från patienter, och i förebyggande hygienarbete.

Nya analysmetoder: Nya gentekniska metoder fortsätter att utvecklas för att detektera olika mikroorganismer. Bland annat har det under 2009 rapporterats om ett DNA-test som i livsmedel kan identifiera bakterier som bildar botulism-toxin,¹⁷⁷ en metod att snabbt avgöra om det finns levande legionella-bakterier i ett vattensystem¹⁷⁸ och ett test som kan detektera gener från de vari-

anter av *E. coli*-bakterier som lever i grisars tarmar, för att avgöra om det finns avföring från grisar i flodvatten.¹⁷⁹

Kartläggning av smittspridare: DNA-analyser spelar en viktig roll i kartläggningen av tänkbara smittspridare. Till exempel har analyser av avföring från fåglar runt Tokyobukten visat att en del av fåglarna bär på varianter av *E. coli*-bakterier som kan orsaka magsjuka hos människor.¹⁸⁰

Undersökningar av gnagare och andra mindre däggdjur i USA visar att ju närmare man kommer farmer där kreatur får antibiotika i fodret, desto större är sannolikheten att bakterierna i djurens tarmar bär på antibiotikaresistensgener.¹⁸¹ DNA-analyser av 287 vattenkällor i Benin visade att 2 % innehöll rotavirus (som kan orsaka kraftig magsjuka)¹⁸² och undersökningar i affärer i Baton Rouge (nära New Orleans) visade att det fanns antibiotikaresistenta bakterier i 5 % av köttproverna.¹⁸³

7.5 Gentester i avel och förädling

Gentester har under senare år spelat en allt viktigare roll i traditionell växtförädling och husdjursavel.

Husdjursavel: Under året har en rad nya så kallade DNA-chips lanserats som kan hjälpa till att välja ut vilka tjurar och baggar som ska sparas som avelsdjur. Chipsen gör det möjligt att i ett enda svep analysera tiotusentals områden i djurens arvs massa. Därefter kan man identifiera mönster i resultaten, som är kopplade till goda prestationer som avelsdjur. Därmed kan man redan i förväg förutsäga vilka unga djur som kan bli lämpliga avelsdjur.¹⁸⁴

Växtförädling: Även inom traditionell växtförädling använder man DNA-analyser för att välja ut plantor som med hög sannolikhet bär på gener för egenskaper man är intresserad av. Under året rapporterades att växtförädlare med hjälp av sådana tester utvecklat ett vete, som skjuter dubbelt så långa skott som normalt. De kan därmed sås dubbelt så djupt, vilket gör att de tål torka bättre och ger cirka 20 % högre avkastning i torra klimat.¹⁸⁵

7.6 Gentester och patent

Under året har en undersökning av patentlandskapet kring 22 diagnostiska gentester publicerats. Man identifierade 74 olika nyckelpatent kring dessa tester. Beträffande elva av dem gjordes anspråk på patent för en DNA-sekvens utan att någon information lämnades om vad sekvensen hade för funktion (en typ av patentansökningar som var vanliga i slutet av 1990-talet). Huvuddelen av patenten var beviljade i USA och mer än hälften kom från den icke vinstdrivande sektorn som till exempel universitet och forskningsstiftelser.¹⁸⁶

I en debattartikel i tidskriften "Nature" har frågan rests varför de europeiska offentliga hälsosystemen i stor utsträckning ignorerar patent på gentester som utförs, samtidigt som regeringarna i samma länder uppmuntrar universitet och forskare att patentera tillämpningar av sin forskning.¹⁸⁷

Ytterligare en vändning kan noteras i den segdragna striden mellan de europeiska sjukvårdssystemen och det amerikanska företaget "Myriad Genetics" om rätten till tester av bröstcancer gener. Den europeiska patentorganisationen (EPO) har under året godtagit en del av företagets patentanspråk, nämligen att i den ena av generna (BRCA-1) söka efter en viss typ av mutationer (så kallade läsramsförskjutningar).¹⁸⁸

En fråga som länge diskuterats kring genpatent är kraven på "uppfinningshöjd", och särskilt amerikanska patentmyndigheter har kritiserats för låga krav. En rapport som publicerades under 2009 visar dock att andelen ansökningar om genpatent som avvisats i USA därför att uppfinningen varit "uppenbar" ökade dramatiskt efter ett utslag i högsta domstolen för några år sedan (KSR mot Teleflex). Fallet hade inte direkt något med genteknik att göra, men huvudfrågan kretsade kring begreppet "obviousness".¹⁸⁹

I ett fall som direkt berörde ett gentekniskt patent (Kubin) skärpte i slutet av 2008 en appellationsdomstol ("Board of Patent Appeals and Interferences") de amerikanska kraven på "uppfinnings-

höjd” för genpatent ytterligare. För att en sekvens ska kunna ingå i ett patent krävs nu att den metod man använt för att få fram sekvensen inte får ha varit uppenbar för en forskare inom området vid det tillfälle sekvensen upptäcktes.¹⁹⁰

8 Genterapi

Tanken att förändra gener hos människan eller hennes celler för att bota och förebygga sjukdomar kallas för genterapi. Konsensus råder bland forskare och läkare att teknikerna är alltför osäkra och kunskapen om genernas funktion alltför fragmentarisk för att vi idag bör försöka ändra hela människors arvs massa på motsvarande sätt som vi genmodifierar möss och andra däggdjur. Sådana ingrepp kallas zygotisk genterapi.

Däremot pågår i Kina en rutinmässig behandling av nässvalgscancer, där man i patientens cancer-celler för in nya gener, som minskar cellernas tendens att dela sig och ökar deras benägenhet att begå självmord. En rad försök pågår där man testat att föra in olika gener i kroppsceller för att förebygga, motverka eller behandla sjukdomar. I dessa fall kommer de nya generna bara att hamna i en grupp kroppsceller, och förs inte över till kommande generationer. Detta kallas somatisk genterapi.

Innan en behandling kan börja användas rutinmässigt måste den genomgå en rad tester. Först måste den testas på försöksdjur, sedan på en liten grupp patienter för att se om behandlingen över huvud taget har någon effekt (fas I-prövningar), därefter på en lite större grupp för att hitta lämplig dosering och utvärdera biverkningar (fas II-prövningar) och slutligen (om så är möjligt) på en stor grupp patienter där hälften får behandlingen och hälften placebo utan att vare sig patient eller behandlande läkare vet vem som får vilket (fas III-prövningar).

8.1 Försök på människa

Resultat från flera kliniska tester av somatisk genterapi på människa har rapporterats under 2009.

Nytt DNA-vaccin tycks ha effekt mot HIV: En tidig fas III-studie för ett DNA-vaccin mot HIV har publicerats. Testpersonerna fick först sprutor med ett virus, som berövats sina normala gener och istället tillförts två HIV-gener, som viruset levererade till några av kroppens celler. Därefter injicerades ett par av virusets ytproteiner vilka tillverkats med hjälp av genteknik. Förhoppningen var att detta tillsammans skulle sparka igång immunförsvaret mot viruset. Detta tycks också ha skett i viss utsträckning. Bland de testpersoner som fått vaccinet hade efter några år 31 % färre smittats av HIV än bland dem som fått placebo (51 respektive 74 av 8200 i vardera gruppen).¹⁹¹ Antalen är dock så små, att skillnaden ligger nära gränsen för att vara statistiskt signifikant.¹⁹²

Svår ärftlig immunbrist botad: Genterapi har också rapporterats fungera väl mot den svåra ärftliga immunbristsjukdomen ADA/SCID, där immunförsvaret är helt utslaget. Hos sammanlagt tio barn med sjukdomen har forskare och läkare under det senaste decenniet fört in den saknade genen i de blodbildande stamcellerna i benmärgen. Dessa bildar de vita blodkroppar som utgör immunförsvaret. Alla tio barn blev hjälpta av behandlingen, nästan alla har 2-8 år efter ingreppet ett väl fungerande immunförsvaret och klarar av att leva nästan normala liv utan ytterligare behandling.¹⁹³

Behandla HIV: Fas II-tester som publicerats under 2009 har gett visst hopp om ett nytt sätt att behandla HIV. Virus angriper och dödar en slags vita blodkroppar (kallade T-hjälparceller) som spelar en nyckelroll i immunförsvaret, och dessa bildas från stamceller i benmärgen. Forskare har därför till de blodbildande stamcellerna hos ett antal HIV-infekterade personer fört in en gen för ett enzym som klipper sönder HIV-virusets DNA. Detta tycks ha gett ett visst skydd mot viruset, eftersom behandlingen ledde till att fler T-hjälparceller överlevde HIV-virusets attacker.¹⁹⁴

Bekämpa prostatacancer: Även prostatacancer har man försökt behandla med genterapi. Arton patienter injicerades med ett virus, som gav cancercellerna en gen, som gjorde det möjligt för cellerna att omvandla en ofarlig kemikalie till ett ämne som dödade cancercellerna. Patienterna

gavs sedan denna kemikalie i förhoppningen att den i cancercellerna, och bara där, skulle omvandlas till gift. Hos sex av patienterna ledde behandlingen till en viss förbättring.¹⁹⁵

Blodbrist, ALD och kronisk smärta: Hos enstaka patienter har det rapporterats att genterapi kunnat bota en form av ärftlig blodbrist (beta-thalassemi)¹⁹⁶ och ALD, en ärftlig sjukdom, där ett protein som behövs för att myelinskidorna runt nervcellerna ska kunna fungera saknas.¹⁹⁷ Vidare rapporteras att man startat de första kliniska testerna på människa för att behandla kronisk smärta med genterapi.¹⁹⁸

8.2 Studier på djur och i cellkulturer

Många tänkbara terapier har testats på djur och rapporterats under året. Här finns bara plats för ett litet urval.

Infektioner: Ett DNA-vaccin mot tuberkulos har visat sig ha viss effekt på möss. Ett virus som tillförts två gener från tuberkelbakterien sprutades in i musens nos och viruset förde därefter in bakterie-generna i slemhinnans celler. Mössens immunförsvar reagerade på det protein som producerades med tillförda generna som mall vilken gjorde mössen immuna mot tuberkelbakterier.¹⁹⁹

Vidare har steg på vägen mot ett DNA-vaccin mot antrax (mjältbrand) rapporterats²⁰⁰ och en helt ny typ av DNA-vaccin mot HIV har testats på rhesusapor med försiktigt uppmuntrande resultat.²⁰¹ Dessutom har man med genterapi lyckats få rhesusapor att tillverka en antikropp mot apornas motsvarighet till HIV (kallad SIV).²⁰²

Sår och tandlossning: Försök på råttor har visat att bitar av hud som lagts över ett sår har mycket större chans att sitta kvar om cellerna i huden tillförts en gen för ett protein kallat VEGF, som stimulerar blodådror att växa in i huden.²⁰³ När mänsklig konstgjord hud försetts med extra gener för bakteriedödande miniproteiner (antibakteriella peptider) visade försök på möss att bara en hundradel så många bakterier som normalt växte i såren.²⁰⁴

Undersökningar på råttor antyder att genterapi till och med skulle kunna användas mot tandlossning. Man har då sprutat in virus som bär på gener för proteiner som dämpar de inflammationer som förstör tandfästet.²⁰⁵

Diverse sjukdomar: Makak-apor har kunnat botas från Parkinsonliknande besvär genom att man i deras hjärnor fört in gener för proteiner som bildar dopamin, det ämne som saknas vid sjukdomen.²⁰⁶ Försök på möss med hjärtinfarkt har visat att chansen att överleva fördubblas om man snabbt efter infarkten invid hjärtat injicerar en viss gen (som beskriver ett protein som kallas kitligand).²⁰⁷ När genen för ett speciellt signalämne (som heter BDNF) fördes in i hjärnan på möss minskade mössens aptit och vikt. För att undvika att detta gick för långt konstruerades ett regleringsystem, som gjorde att produktionen av signalämnet minskade när mössens vikt sjönk.²⁰⁸

8.3 Byta arvs massa i ett ägg

Vissa sjukdomar beror på mutationer i arvsanlagen hos mitokondrierna. Mitokondrierna fungerar som cellernas kraftstationer, och finns i tiotals eller hundratals exemplar i varje cell. Mitokondriernas arvsanlag ärvt, till skillnad mot de gener som finns i cellens kärna, från mor till barn. I ägget från modern finns nämligen ett stort antal mitokondrier, men när en spermie befruktar ägget förs bara cellkärnan över till ägget. Ett sätt att hjälpa kvinnor med defekter i mitokondrie-DNA att få friska barn skulle kunna vara att ta ut cellkärnan från äggcellen och föra in den i en annan kvinnas äggcell, som först berövats sin cellkärna. Därmed skulle ägget få en cellkärna från den kvinna som önskade barn, och bara den handfulla gener som beskrivs av arvsmassan i mitokondrien skulle komma från den andra kvinnan. Ägget skulle sedan kunna befruktas och planteras in i kvinnan. Denna process har testats på rhesusapor, och visat sig fungera. Tre ungar har fötts vars mitokondrier kommer från en helt annan individ än de arvsanlag som finns i deras cellkärnor.²⁰⁹

9 Stamceller

Celler som inte är färdigspecialiserade, och som kan fortsätta dela sig, kallas för stamceller. En liten grupp stamceller kan alltså ge upphov till ett stort antal färdigspecialiserade celler. Det finns stora förhoppningar om att stamceller i framtiden ska kunna användas för att reparera skadade organ och odla fram ersättningsceller för sådana som förstörts eller slutat fungera. Allra värdefullast vore stamceller som har precis samma transplantationsantigener som den person som behöver terapin, och som samtidigt kan dela sig hur mycket som helst och kan utvecklas till varje tänkbar celltyp i kroppen.

9.1 Personaliserade stamceller

Terapeutisk kloning: Den första väg forskare försökte gå var att använda samma tekniker som vid kloningen av fåret Dolly för att skapa ett klonat embryo från den människa som behövde stamceller. Embryot skulle sedan få utveckla sig till ungefär 200-cellsstadiet. Därefter skulle man från embryot utvinna embryonala stamceller, celler som både har förmåga att dela sig hur mycket som helst, och att bilda alla kroppens celltyper. Detta scenario döptes till terapeutisk kloning. Det visade sig dock vara mycket svårt att klona mänskliga embryon. Först under 2008 kom den första rapporten om att detta lyckats, och under 2009 har en alternativ metod rapporterats fungera.²¹⁰ Hittills har dock ingen rapporterat att de lyckats utvinna embryonala stamceller från sådana embryon.

Kloning med ägg från andra arter: En bidragande orsak till att det varit svårt att utveckla metoder att klona mänskliga embryon är att det går åt ett stort antal äggceller. Några forskare har därför försökt skapa klonade mänskliga embryon genom att föra in mänskliga cellkärnor i ägg (som berövats sin kärna) från andra arter, exempelvis kaniner och kor. Inget av dessa försök har dock lyckats. Under året har en studie publicerats som visar att cellkärnorna i sådana ägg inte "avprogrammerar" informationen om vad de tidigare varit för celltyp lika effektivt som i klonade embryon där cellkärna och ägg kommer från samma art.²¹¹ Det har lett till allvarliga tvivel på om det över huvud taget är möjligt att skapa klonade embryon med hjälp av ägg från annat än mycket nära besläktade arter.

Inducerade pluripotenta stamceller: Medan försöken att åstadkomma terapeutisk kloning gått mycket långsamt har utvecklingen gått betydligt snabbare med en annan strategi. Under 2007 lyckades forskare genom att föra in extra kopior av fyra gener in i bindvävs-celler från huden få dessa att programmeras om till celler som var lika effektiva som embryonala stamceller på att dela sig och kunna utvecklas till alla kroppens olika celltyper. Dessa celler döptes till inducerade pluripotenta stamceller. Året därpå visade man att inducerade stamceller kunde utvecklas från en rad olika celltyper, inte bara bindvävs-celler. Under år 2009 har man kunnat konstatera att det är mycket lättare att få fram inducerade pluripotenta stamceller från vuxna stamceller i kroppen (exempelvis blodbildande stamceller i benmärgen) än från färdigspecialiserade celler.²¹² Likaså har man sett att det är lätt att skapa denna typ av stamceller från stamcellerna i navelsträngsblodet.²¹³

Inducerade pluripotenta stamceller med färre tillförda gener: Ett befarat problem med att använda inducerade pluripotenta stamceller är att man sedan länge vetat att en av de gener man fört in en extra kopia av i cellerna kunnat bidra till uppkomsten av cancer, nämligen genen *myc*. Under året har det dessutom visat sig att en annan av de fyra generna (kallad *SOX2*) kan göra samma sak.²¹⁴ Forskare har därför velat hitta metoder att åstadkomma stamceller utan att de slutliga cellerna ska behöva bära på extrakopior av dessa två gener. Flera rapporter har under året kommit som visar att man kan utesluta en eller flera av dessa gener och ändå få fram pluripotenta stamceller.^{215, 216, 217}

Inducerade pluripotenta stamceller utan extragener: Allra helst skulle man dock vilja få fram stamceller utan någon extra kopia av någon gen. Några forskargrupper har därför med hjälp av genteknik tillverkat de fyra proteiner som extragenerna beskriver, fört in dem i celler och därigenom startat en omprogrammering av cellerna.²¹⁸ Andra forskargrupper har använt olika metoder för att se till att extrakopiorna av generna bara finns i cellerna under den begränsade tid då de

sätter igång själva omprogrammeringen. Några forskargrupper har sålunda lyckats åstadkomma pluripotenta stamceller genom att föra in de extra genkopiorna på bärarmolekyler som inte slår sig ner i cellernas arvs massa utan istället bryts ner efter en tid.²¹⁹ Andra har fått stamceller utan extra genkopior genom att använda mer avancerade gentekniska system där generna sitter i en kassett, som kan beordras att klippa bort sig själv då den inte längre behövs.²²⁰

9.2 Få stamceller att bli önskad celltyp

Då man väl lyckats skapa embryonala eller inducerade stamcellsodlingar måste man kunna få cellerna att bilda de celltyper man önskar. I en del fall kan det också vara önskvärt att kunna föra in nya gener i dem.

Få embryonala och inducerade pluripotenta stamceller att utvecklas till rätt celltyp:

Under ett tiotal år har forskare utvecklat metoder för att få mänskliga embryonala stamceller att utvecklas till olika celltyper som skulle kunna användas i olika terapier. För närvarande undersöks om dessa metoder även fungerar för inducerade pluripotenta stamceller och hur metoderna eventuellt måste modifieras för att fungera.

Under året har det bland annat rapporterats om att man skapat pluripotenta stamceller från fem Parkinsonpatienter, fått kassetten med nya gener att klippa ut sig själv och sedan fått stamcellerna att utvecklas till dopaminproducerande nervceller, som Parkinsonpatienter saknar.²²¹

Andra forskare rapporterar att inducerade pluripotenta stamceller kan vara lika effektiva som embryonala stamceller att bilda motoriska nervceller,²²² och en forskargrupp rapporterar om en förenklad metod att få både embryonala och inducerade stamceller att utvecklas till nervceller.²²³ Tre forskargrupper rapporterar oberoende av varandra hur de fått både embryonala och inducerade stamceller att bilda det cellager som ligger på botten av näthinnan (retinalt pigmenterat epitel) och som förstörs vid vissa former av blindhet.²²⁴ En forskargrupp rapporterar att de fått embryonala stamceller att bilda innerceller till örat, som skulle kunna användas för att skapa terapier mot dövhet.²²⁵

Genmodifiera embryonala och inducerade pluripotenta stamceller: Genom att genmodifiera embryonala eller inducerade stamceller skulle man också kunna använda dem för att behandla olika genetiska sjukdomar och defekter. Man skulle då skapa stamceller från patienten, föra in den saknade genen och låta den utvecklas till den celltyp, där genen ifråga behövs. Det har hittills varit tekniskt besvärligt att genmodifiera mänskliga embryonala stamceller. Under hösten 2009 har dock tre olika forskargrupper rapporterat om nya, effektivare metoder att föra in, förändra och slå ut gener i både embryonala och inducerade stamceller.²²⁶

9.3 Mot terapier med embryonala och inducerade stamceller

Forskare arbetar med att utveckla tänkbara terapier med hjälp av embryonala och inducerade pluripotenta stamceller.

Första testet av embryonala stamceller på människa: Efter tio års forskning med embryonala stamceller har myndigheterna i USA gett klartecken till ett första försök att testa terapier med embryonala stamceller på människor. Företaget "Geron" har utvecklat ett sätt att omvandla embryonala stamceller till förstadier till de oligodendrocyter, som lindar sig kring nervcellstrådarna och isolerar dem, men som ofta är förstörda vid ryggmärgsskador. Företaget har sett att dessa förstadiyeceller kan laga skador på ryggmärgen om de sprutas in i råttor som saknar det immunförsvaret som annars skulle ha angripit de främmande människocellerna. I början av 2009 fick man tillstånd att på tio patienter som blivit förlamade efter en ryggmärgsskada testa att spruta in cellerna invid skadan.²²⁷

Innan testet hunnit starta lades det dock tillfälligt på is eftersom företaget upptäckt att råttor som fått stigande doser av behandlingen utvecklat mikroskopiska cystor i den läkta vävnaden. Detta påstås vara relativt vanligt vid denna typ av skador, men man har inte velat starta testet förrän saken är ordentligt utredd.²²⁸

Andra tänkbare terapier: Under året har det rapporterats att näthinneceller som odlats från mänskliga embryonala stamceller kunnat ge synen åter till både råttor och möss som drabbats av makuladegeneration.²²⁹ Det amerikanska företaget "Advanced Cell Technology" har därefter ansökt om tillstånd att få testa sådana terapier på människa.²³⁰

Vidare har det visat sig att mushjärnor som fått den typ av strålbehandling som används vid hjärncancer bättre klarar av att behålla sina funktioner om embryonala stamceller sprutas in i hjärnan efter bestrålningen. Antagligen hjälper de embryonala stamcellerna till att ersätta de hjärnstamceller, som skadats eller dödats av strålningen.²³¹

Kinesisk bank med embryonala stamceller: Från Kina rapporteras att man skapat en bank med 188 olika embryonala stamcellslinjer med olika kombinationer av transplantationsantigener. Mellan 25 och 55 % av den lokala befolkningen uppges kunna hitta någon stamcellslinje i denna bank med tillräckligt god matchning av transplantationsantigener.²³²

Patent på embryonala stamceller och den mus de testas i: Under slutet av 2008 beslöt den europeiska patentorganisationens högsta appellationsinstans att ingen uppfinning eller process där skapandet av embryonala stamceller ingår kan patenteras. Däremot kan uppfinningar och tekniker där redan skapade embryonala stamcellskulturer används patenteras.²³³

En patenttvist har under året brutit ut mellan två icke vinstdrivande forskningsinstitut. Båda hävdar rättigheter till möss där man kombinerat två olika mutationer, som tillsammans helt slår ut musens immunförsvar. Mössen är mycket användbara vid transplantationsförsök med mänskliga celler, till exempel från embryonala eller andra stamceller. Ett japanskt institut, som säljer sådana möss till forskare med förbud att avla eller korsa mössen vidare, har stämt ett amerikanskt institut, som fritt distribuerar liknande möss till intresserade forskare.²³⁴

9.4 Klona från inducerade stamceller

Under 2009 har tre forskargrupper lyckats klona möss från inducerade pluripotenta musstamceller.²³⁵ Stamcellerna sprutades in i kromosomfördubblade embryon. Kromosomfördubblingen gör att embryots egna celler inte kan utvecklas till ett foster, men däremot till fosterhinna och moderkaka. Endast de tillförda stamcellerna kunde därmed delta i utvecklingen till foster och musungar.

Dessa experiment gjordes för att undersöka om de inducerade stamcellerna är lika effektiva som embryonala stamceller på att bilda alla celltyper i en kropp. Resultatet visar att det finns en annan metod att klona vuxna däggdjur än den kärnöverföringsteknik, som användes då det klonade fåret Dolly skapades. Eftersom lagstiftningen kring kloning i de flesta länder (inklusive Sverige) tar fasta på själva kärnöverföringstekniken har detta lett till en diskussion om att förbjuda att även denna metod används att försöka klona människor.²³⁶

9.5 Vuxna stamceller och transdifferentiering

På många ställen i människokroppen finns stamceller, som kan bilda några, men troligtvis inte alla olika celltyper. De kallas för vuxna stamceller, och även sådana testas att användas för olika behandlingar.

Mesenkymala stamceller: Relativt lätta att få fram är broskbildande, så kallade mesenkymala, stamceller i benmärgen. Denna typ av stamceller har sedan länge undersökts för sin förmåga att hjälpa bland annat skadad hjärtvävnad att läka. Under 2009 har forskare visat att cellerna får hjälp både att vandra till rätt plats och att där laga skadorna om man samtidigt med stamcellerna ger patienten ett protein (som kallas G-CSF och tillverkas med genteknik), vilket mobiliserar stamcellerna till platsen.²³⁷ Andra forskare har visat att stamcellerna har lättare att klara sig i en skadad vävnad om man först ger dem några extrakopior av skyddande proteiner, som kallas chaperoner.²³⁸

Hur mesenkymala stamceller hjälper reparation: Oklarhet råder om på vilket sätt de mesenkymala stamcellerna hjälper till att laga skadade vävnader. Under förra året presenterades flera bevis för att stamcellerna omvandlades till hjärtmuskulatur, och alltså i vart fall i viss utsträckning bildade "byggmaterial" för reparationen. Under 2009 har en annan forskargrupp visat att de me-

senkymala stamcellerna utsöndrar proteiner som dämpar inflammationer och därmed förebygger/lindrar ytterligare vävnadsskada om de sprutas in i lungor.²³⁹

Andra vuxna stamceller: Mänskliga stamceller från navelsträngsblod har visat sig kunna reparera luktslemhinnor hos möss, vilka skadats av bekämpningsmedel.²⁴⁰ Nervstamceller har också kunnat fås att laga skador i en hjärna, om man först fört in ett nätverk av polymerfibrer, längs vilka nervstamcellerna kan vandra medan de bildar nya celler som fyller ut hålrum och kopplar ihop sig med kringliggande celler.²⁴¹

Transdifferentiering: Under året har några rapporter publicerats där en önskad celltyp utvecklats direkt från en annan slutspecialiserad cell, utan att gå omvägen via stamceller. Detta kallas transdifferentiering. Till exempel har celler tagna från en människas ögonlock fått utvecklas till insulinproducerande celler som skulle kunna hjälpa diabetiker²⁴² och genom att föra in ett par extra kopior av några gener i bindvävs-celler från huden har man fått dem att omvandla sig till celler som bygger upp brun fettvävnad. Transplanterades sådana celler in i möss bildades brunt fett, som förbrände energi och förbättrade mössens blodsockervärden.²⁴³

9.6 Behandling med stamceller från aborterade foster

I början av 2009 rapporterade israeliska läkare om en ung pojke med tumörer i benmärgen, där cancercellerna inte härstammade från honom själv utan från flera andra individer. Pojken uppgavs tre gånger ha fått sprutor med nervstamceller från foster.²⁴⁴ I mitten av året arresterade ungersk polis personer som stod i begrepp att utföra en icke-auktoriserad injektion av fosterstamceller i en patient, som hade betalat 25 000 amerikanska dollar för behandlingen.²⁴⁵

I en "News feature"-artikel beskriver tidskriften "Nature Biotechnology" hur en rad kliniker i både rika och fattiga länder, öppet eller i det fördolda (beroende på lokal lagstiftning) erbjuder behandlingar med stamceller som tagits från foster.²⁴⁶ Ofta påstås dessa behandlingar (utan att vara vetenskaplig underbyggda) kunna bota och förebygga en rad olika allvarliga sjukdomar och därtill ha förnyande effekter. De används därför av både människor som lider av obotliga allvarliga tillstånd och av friska, som lurats tro att behandlingen kan förebygga framtida problem och uppskjuta åldrandet.

Under året har Kina skärpt sina regler för stamcellsterapier, så att dessa måste föregås av kliniska prövningar vars resultat ska granskas av myndigheter innan en terapi kan börja erbjudas.²⁴⁷

Den internationella organisationen för stamcells forskning har skapat en kommitté, som ska upprätta en "svart lista" över företag som erbjuder terapier med stamceller, som inte är baserade på publicerad "peer review-granskad" vetenskap och har tillstånd från nationella myndigheter.²⁴⁸

10 Genteknik i grundforskningen

Gentekniken har inte bara en lång rad praktiska tillämpningar. Den spelar också en betydelsefull roll i den grundforskning som lär oss allt mer om naturen, de växter och djur vi domesticerat och oss själva och våra sjukdomar. I kommande kapitel ges en rad exempel på upptäckter som skett med genteknikens hjälp. Ur havet av forskningsrapporter framträder emellertid ibland mönster, där många små steg leder till betydelsefulla skiften i hur forskare arbetar eller vilket svar forskarvärlden ger på mer allmänna frågor. I detta kapitel ska fyra sådana trender diskuteras.

10.1 Hur miljön påverkar våra gener

Under de senaste åren har man börjat förstå de molekylära mekanismer som gör att många levande varelser kan påverkas av händelser och miljöförhållanden långt tillbaka i tiden. Man har länge vetat att många av de proteiner som vandrar in i våra cellkärnor, binder till i DNA-molekylen och därigenom styr vilka gener som ska avläsas fungerar som sensorer för olika miljöfaktorer. Deras förmåga att vandra in och öka eller minska produktionen av olika proteiner påverkas av sådant

som näringsämnen, stresshormoner och andra signaler i kroppen. Därmed har det länge stått klart hur vår användning av generna kan påverkas av miljön här och nu. Under de senaste åren har det även visat sig att det fästs olika kemikalier på DNA-molekylerna och de proteiner (kallade histoner) som dessa är lindade kring, och att dessa kemikalier kan sitta kvar under långa tidsperioder, och för resten av en individs liv påverka hur mycket en gen används. Därigenom kan man också förklara hur händelser långt tillbaka i tiden kan påverka en individ.

60-åringars DNA bär spår av fostertidens mattillgång: Studier av människor som föddes i Nederländerna strax efter en svår svältkatastrof vintern 1944-45 har spelat en viktig roll inom detta forskningsfält. Människor som drabbades av denna svält medan de befann sig på fosterstadiet har visat sig att senare i livet drabbas av problem med kroppstillväxt och ämnesomsättning betydligt oftare än andra. I jämförelse med jämnåriga har dessa människor fortfarande efter sin sextioårsdag betydligt fler metyl-molekyler fästade kring styrsekvenserna för fem gener inblandade i reglering av kroppens tillväxt, något som påverkar avläsningen av dessa gener.²⁴⁹

Barndomstrauma ger möss livslånga problem med att hantera stress: En annan uppmärksammas linje i denna forskning har gällt möss, som tidigt i livet utsatts för stress genom att separeras från sin mor. Dessa möss visade sig genom hela livet bilda ovanligt mycket av stresshormonet kortisol, vara sämre på att hantera stressfyllda situationer och ha sämre minne än andra möss. För några år sedan visade det sig att dessa möss i den lilla körteln hypotalamus i hjärnan hade mindre än normalt av ämnet metyl fastsatt vid styrsekvenserna runt genen för hormonet vasopressin, som påverkar bildningen av kortisol. Under 2009 rapporterades dessutom att om musungarna utsätts för stress aktiveras nervceller runt hypotalamuskörteln och att denna nervaktivitet leder till att cellerna i hypotalamus börjar bilda ett protein kallat MeCP2, som reglerar fastsättning och borttagande av metylgrupper runt genen för vasopressin. Man har alltså kunnat knyta ihop orsakskedjan på molekylnivå från den stress ungar utsätts för då de separeras från sin mamma till svårigheterna för det vuxna djuret att hantera andra former av stress.²⁵⁰

Sexuella övergrepp i barndomen påverkar den vuxnes DNA: Stressfyllda behandlingar tidigt i livet (som att placeras framför ansiktet på en katt) kan leda till att det i råttors hippocampus fästs metylgrupper vid de styrsekvenser som reglerar bildningen av mottagarproteinet (receptorn) för kortisol. Detta minskar, under lång tid framåt användningen av kortisol-genen och försvårar för de vuxna djuren att hantera och kontrollera stress. Under 2009 har det rapporterats att i stort sett samma mönster av metylgrupper kan hittas på motsvarande styrsekvenser i motsvarande del av hjärnan hos människor som utsätts för sexuella övergrepp som barn.²⁵¹

Farfars och farmors mattillgång påverkar fysiken: I de flesta fall suddas denna typ av metyl-inmärkning ut under den tidiga embryoutvecklingen. Men några undantag från denna regel finns, och svenska undersökningar av västerbottningar har gett inspiration till studier, som antyder att ett sådant undantag kan vara en del av förklaringen till den snabba ökningen av fetma och typ 2-diabetes. Ett antal västerbottningar födda år 1905 undersöktes i detalj, och man fann då ett starkt samband mellan tillgången på mat under åren före puberteten för de undersökta personernas farfäder, och hur länge de undersökta personerna sedan levde. Knapphet på mat för farfadern var associerad med kraftigt ökad livslängd för barnbarnet.²⁵²

Denna forskning har sedan följts upp av undersökningar på möss, där honor getts rikligt med fet mat och var överviktiga när de var havande med sina ungar. Då dessa ungars avkommor växte upp fick de betydligt högre risk än andra möss för insulinresistens (ett steg på väg mot typ 2-diabetes och fetma), och de fick dessutom betydligt längre kropp.²⁵³ Den ökning av kroppslängd och frekvens av typ 2-diabetes vi sett under många årtionden behöver alltså inte bara bero på miljöfaktorer här och nu, utan kan också ha påverkats av miljöfaktorer två generationer tillbaka i tiden!

10.2 Variation mellan olika individer och mellan folkgrupper

Allt fler studier har de senaste åren gjorts av variationen mellan olika människors och folkgruppers arvs massa.

Kartläggning av olika typer av variation: Under de senaste åren har kartläggningar gjorts av områden på i genomet där olika personer har olika DNA-bokstäver (så kallad "Single Nucleotide Polymorphism", SNP). Under 2009 har detta kompletterats med noggranna kartläggningar av

områden, där hela regioner av arvsmassan kan finnas i olika många exemplar på en kromosom (så kallad "Copy Number Variation", CNV). Då 39 personer jämfördes identifierades över 11000 områden i genomet med sådan variation. Om två människors arvs massa jämfördes fanns runt tusen områden med sådana skillnader, vilka helt eller delvis överlappade flera hundra gener.²⁵⁴

Studier av skillnader mellan folkgrupper: Flera stora studier har under året publicerats, som kartlagt variationen mellan människor från olika folkgrupper och bosättningsorter. En stor studie, där över 400 000 områden i arvs massan hos 3800 personer från olika delar av världen analyserats, visar bland mycket annat en god överensstämmelse mellan DNA-varianter och språk på den indiska subkontinenten.²⁵⁵

En liknande undersökning av 2000 européer samt amerikaner och australiensare av europeiskt ursprung visar att många DNA-markörer förenar dem som bor nära varandra i Europa, så att en DNA-analys på några hundra kilometers när kan peka ut var i Europa en australiensare eller nord-amerikan med stor sannolikhet har sina rötter.²⁵⁶

En något mindre undersökning avslöjade däremot att människor i en och samma region i Indien kunde ha mycket olika mönster på sina DNA-varianter, och att människor av hög respektive låg kast från såväl Tamil Nadu som Andhra Pradesh utgjorde varsin distinkt grupp vad gäller de analyserade varianterna.²⁵⁷

En stor studie av afrikaner från 121 olika etniska grupper samt ett antal afro-amerikaner visar att det söder om Sahara tidigt uppkom 14 ursprungsgrupper, att rötter i sådana ursprungsgrupper i hög utsträckning samvarierar med dagens språk och självupplevd etnicitet, men att en betydande uppblandning mellan ursprungsgrupperna funnits bland alla de studerade etniska grupperna.²⁵⁸ En lång rad rapporter talar om att frekvensen av genvarianter som påverkar risken för olika sjukdomar kan variera kraftigt mellan olika folkgrupper.

Diskussion om attityden till mänsklig genetisk variation: I spåren av dessa undersökningar publicerade två forskare i slutet av 2009 en debattartikel i tidskriften "Nature", där de påpekar att vi riskerar att hamna i en obehaglig situation på grund av vetenskapssamhällets reaktion på 1930- och 40-talens övergrepp i rashygienens och genetikens namn. Man började då från forskarkåll hävda att det bortsett från hudfärg och enstaka andra ytliga yttre anpassningar inte finns några relevanta genetiska skillnader mellan olika folkgrupper. När detta blivit ett bärande argument mot diskriminering menar skribenterna att man riskerar hamna i problem om det visar sig att påståendet inte är helt korrekt. Istället pekar författarna på att genetisk variation är en stor tillgång för mänskligheten. Den hjälper oss både på individnivå och på populationsnivå att klara skilda och föränderliga miljöer och ökar därför både individernas och artens överlevnadschanser. Tillsammans med skillnaderna i kultur ger den dessutom större mångfald och variation i människornas strävanden och bidrar därför till att göra både kultur och ekonomi mer dynamisk och vital. De pekar också på diversiteten i de olika dimensioner som finns för denna variation och menar att om det skulle visa sig att ärftliga faktorer skulle kunna utgöra en delförklaring till att en viss grupp klarar just de uppgifter som testas i de så kallade IQ-testen bättre än en annan grupp kan vi känna oss förvissade om att den mänskliga intelligensen har många andra dimensioner än dem dessa tester mäter, där andra olika fördelade ärftliga faktorer kan verka i andra riktningar.²⁵⁹ Denna sista kommentar pekar tillbaka till en häftig debatt som fördes i samma tidskrift i början av året kring frågan om det var lämpligt, vetenskapligt meningsfullt och ens möjligt att använda de nya gentekniska metoderna till att undersöka eventuella samband mellan ras och intelligens.²⁶⁰

10.3 Riskgenjakt och sekvensbestämning av enskilda individers DNA

Kartläggningen av ett stort antal områden i arvs massan där olika människor har olika DNA-bokstäver har gjort att forskare under de senaste åren kunnat leta efter speciella varianter i områden som är kopplade till ökad eller minskad sannolikhet för olika sjukdomar eller andra egenskaper. Under de senaste tre åren har över tusen kopplingar mellan områden i arvs massan och sjukdomsrisker eller andra egenskaper publicerats.

Upptäckta riskgener förklarar bara en liten del av arvets bidrag: De allra flesta kopplingar mellan olika DNA-varianter och sjukdomsrisk har visat sig vara relativt svaga (oftast i

storleksordningen så att den sällsynta av genvarianterna ökar eller minskar risken för en sjukdom med 10-30 %). I många fall har det också visat sig att antalet gener som påverkar en viss egenskap eller sjukdomsrisk är mycket stort, så för de flesta av oss tar lyckliga och olyckliga genvarianter ut varandra.²⁶¹ Då forskare analyserat över 40 olika områden i genomet som visat sig påverka risken för typ 2-diabetes konstaterades till exempel att dessa gener tillsammans förklarar mindre än 10 % av arvets bidrag till sjukdomsrisken.²⁶² Detta gäller inte bara gener som påverkar risker för sjukdomar. Ett antal gener har under året rapporterats påverka kroppslängden, men de flesta av dem knuffar bara den genomsnittliga längden hos sina bärare ett par millimeter uppåt eller neråt.²⁶³

Var finns den saknade ärftligheten? För många av de egenskaper och sjukdomsrisker dessa studier gällt vet man dock från tvillingstudier att arvet ger ett betydande bidrag. Eftersom många forskare för fem år sedan trodde att man skulle hitta detta bidrag med så kallade helgenom-associationsstudier har det nu utbrutit en diskussion om varför de gener man hittar bara förklarar en så liten del av arvets bidrag, och vilka metoder forskarna istället måste använda för att hitta de områden i arvsmassan som förklarar huvuddelen av arvets bidrag till egenskaper och sjukdomsrisker. Flera tänkbara förklaringar har förts fram, som inte behöver utesluta utan mycket väl kan komplettera varandra.²⁶⁴ En möjlighet är att enstaka genvarianter i sig inte ger stora bidrag till sjukdomsrisker och egenskaper, men specifika kombinationer av dem. Eller specifika kombinationer av genvarianter och miljöfaktorer. För att leta efter sådana kombinationseffekter anser forskarna att det behövs ännu större material och ännu kraftigare datorer än de som hittills använts.

Hitta riskgener genom att sekvensbestämma många människor? En annan tänkbar förklaring bygger på att den karta över skillnader mellan olika människors arvs massa som de flesta av dessa undersökningar utgått ifrån bara tar med områden där minst 5 % av de människor man undersökt har den ena av de två varianterna. Det leder till att genvarianter som är ovanligare än så inte kommer med i de flesta undersökningar. De gånger man med andra metoder hittat genvarianter som påverkat en sjukdomsrisk och varit sällsyntare än så har de ofta visat sig ha betydligt starkare effekt - vanligtvis har de ökat eller minskat risken 2-6 gånger. Många forskare tror därför att en stor del av arvets bidrag till skillnader i olika egenskaper och sjukdomsrisker ligger i områden, där mindre än 5 % av befolkningen har en ovanlig genvariant. Man har till exempel räknat ut att tjugo gener där 1 % av befolkningen bär en genvariant som halverar eller dubblar risken för typ 2-diabetes skulle förklara all återstående ärftlighet för risken att drabbas av denna sjukdom.²⁶⁵

Kostnaden för att sekvensbestämning sjunker snabbt: Många forskare planerar att börja sekvensbestämma hela genomet hos ett betydande antal människor med och utan olika sjukdomar i förhoppningen om att på detta sätt kunna hitta ovanliga genvarianter som ger starka bidrag till risken för olika sjukdomar.²⁶⁶ Detta har blivit möjligt att tänka sig tack vare en mycket snabb utveckling av teknikerna för att sekvensbestämma DNA.²⁶⁷ Det har gjort att kostnaderna för att sekvensbestämma en individs arvs massa de senaste åren sjunkit med i storleksordningen 90 % per år. Då Craig Venters genom sekvenserades i slutet av 2007 var kostnaden 1,5 miljoner amerikanska dollar, då James Watsons genom sekvenserades under 2008 var kostnaden 150 000 dollar och i november 2009 rapporterades om sekvensbestämning av tre individers genom till en materialkostnad av 4400 dollar per person.²⁶⁸ Hittills har tiotals personers kompletta arvs massa rapporterats i den vetenskapliga litteraturen, och därmed gjorts tillgängliga för alla intresserade i öppna databaser.²⁶⁹ Ett företag erbjuder samtidigt intresserade privatpersoner att få sitt genom sekvensbestämt till en kostnad runt 50 000 dollar (i december 2009).²⁷⁰

Storskaliga projekt sjösätts: Ett projekt kallat "ClinSeq" har under året sjösatts, där man till en början planerar att sekvensbestämma tusen människor och koppla ihop sekvenserna med omfattande hälsodata och sjukjournaler.²⁷¹ Forskare som studerar genetiken bakom typ 2-diabetes har under hösten 2009 börjat arbetet med att sekvensbestämma 1500 patienter och 1500 friska kontrollpersoner för att leta efter genvarianter, som kan påverka risken för sjukdomen.²⁷² I bägge dessa projekt anonymiseras sekvenser och data innan de görs tillgängliga via internet. I USA har dessutom ett projekt startat ("The Personal Genome Project") där frivilliga låter sig sekvensbestämmas.²⁷³ Sekvensen läggs sedan ut på internet tillsammans med omfattande data om hälsa, andra personliga egenskaper, namn och foto. Tio personers arvs massa hade i november 2009 sekvensbestämts inom detta projekt, 15 000 frivilliga stod i kö och man hade tillstånd att sekvensbestämma upp till 100 000 amerikanska medborgare.²⁷⁴

Kan man garantera anonymitet? En debatt har brutit ut i forskarvärlden kring möjligheterna att garantera anonymitet för dem som låter sekvensbestämma sin arvs massa och lämnar ut data om

hälsa och livsstil. När allt mer material av olika slag hamnar på nätet, och allt mer sofistikerade dataprogram utvecklas, kan man då känna sig säkra på att ingen kommer att kunna spåra tillbaka olika anonymiserade data till en viss person? Frågan aktualiserades av en rapport från en programmerare som ur ett register med blandade DNA-profiler från ett stort antal personer, där de som skapade registret varit övertygade om att det inte skulle gå att spåra tillbaka speciella bitar av profilen till en viss person, ändå lyckades göra just detta.²⁷⁵

I debatten kan tre huvudsakliga hållningar urskiljas: (1) Begränsa tillgången till dessa data till certifierade forskare för att minska risken för missbruk. (2) Låt databaserna förbli öppna, men gör det uttryckligen brottsligt att spåra personerna i databaserna. (3) Sluta lova deltagarna i studierna anonymitet, och rekrytera dem istället på premissen att all information kommer att kunna bli åtkomlig för andra.²⁷⁶

10.4 Genmodifierade katter, hundar och apor som försöksdjur?

Under många år har det tekniskt varit relativt lätt att slå ut och sätta in gener i möss, men mycket svårare att göra det i andra däggdjursarter. Möss har därför kommit att bli det dominerande försöksdjuret. I Storbritannien fanns till exempel i mitten av 2009 ungefär 1,2 miljoner genmodifierade möss att jämföra med 6000 genmodifierade råttor.²⁷⁷ Detta har dock medfört problem för flera forskare eftersom många av de system och sjukdomar de velat studera inte uppför sig på samma sätt hos musen som hos människan. För dessa forskare skulle andra arter varit mer lämpade.²⁷⁸ Den snabba utvecklingen av stamcells- och kloningstekniker kan nu vara på väg att göra det möjligt att snabbare och enklare än tidigare förändra gener hos en rad andra djur, som råtta, katt, hund, gris och apa.

Varför möss hittills dominerat: Anledningen till att det hittills varit svårt att genmodifiera de flesta däggdjursarter är att de gener man för in i en cell väldigt ofta slår sig ner på en plats i arvsanlaget, där de inte fungerar som man hoppats. Om man för in det nya arvsanlaget i nybefruktade ägg som planteras in måste man därför skapa ett mycket stort antal ungar för att få någon eller några, där det hela fungerar. Processen blir mycket enklare om man först genmodifierar en grupp celler, som får växa och dela sig medan man undersöker vilka celler genmodifieringen lyckats i. Därefter kan man skapa ett nytt djur från en utvald cell.

Hos möss har detta varit relativt enkelt eftersom man kan få fram embryonala stamceller från dem. Dessa stamceller kan genmodifieras och odlas medan man undersöker cellerna och väljer ut en cell där modifieringen fungerat. Denna kan sedan odlats upp, och celler sprutas in i ett embryo på 200-cellsstadiet. När embryot sedan planteras in samsas de embryonala stamcellerna och embryots egna celler med varandra, och bildar tillsammans en musunge. Gör man en handfull sådana ungar kan man vara rätt säker på att könscellerna i åtminstone någon av dem kommer från de genmodifierade stamcellerna. Om en sådan mus sedan får para sig blir resultatet ungar med de nya generna väl fungerande i kroppens alla celler.

Stamceller från nya arter öppnar möjlighet för genmodifiering: Hittills har denna teknik bara kunnat användas på möss, eftersom möss varit det enda däggdjur (förutom människan) man kunnat få fram embryonala stamceller från. Under 2009 har det dock rapporterats att man lyckats få fram embryonala stamceller från både apor,²⁷⁹ hundar²⁸⁰ och råttor.²⁸¹ Därmed är det mycket möjligt att dessa arter snart kan börja genmodifieras med samma relativt enkla metoder, som hittills använts för möss.

I framtiden kan det också bli möjligt att använda inducerade pluripotenta stamceller för att skapa nya genmodifierade djur. Dessa förefaller lättare än embryonala stamceller att få fram från olika arter. Redan tidigare har man skapat inducerade stamceller från människa och mus, och under 2009 rapporterades att man tagit fram denna typ av stamceller från råttor²⁸² och gris.²⁸³ Tre forskargrupper har under året oberoende av varandra visat att man kan skapa hela djur från inducerade stamceller på samma sätt som från embryonala.²⁸⁴ Det framstår därför som tänkbart att man i framtiden enkelt ska kunna genmodifiera en rad olika arter med hjälp av inducerade pluripotenta stamceller.

Genmodifiera råttor med hjälp av zink-fingernukleaser: En ny teknik som bygger på kallade zinkfinger-nukleaser (ZFN) används för att föra in gener i befruktade råttägg. Det tyska

företaget "Sigma-Aldrich" har börjat sälja råttor som modifierats med hjälp av denna teknik. De erbjuder skraddarsyddna råttor och forskare kan beställa djur som sedan skapas på företaget. Företaget har även tagit fram några genmodifierade djur som de hoppas ska bli storsäljare. För ensamrätten att sälja djuren har företaget betalat 13 miljoner amerikanska dollar,²⁸⁵ något som blivit möjligt genom att ett annat bioteknikföretag systematiskt köpt upp flertalet av de olika, delvis överlappande patenten.²⁸⁶ ZFN-tekniken används även för att modifiera växter (se avsnitt 4.6 och 5).

Genmodifiera med hjälp av kloning: Om man inte kan få fram stamceller från det djur man vill genmodifiera utnyttjar man istället ofta den metod för kloning, som användes för att skapa fåret Dolly. Man tar ut kroppsceller från ett djur, genmodifierar dem, letar reda på en kroppscell där genen fungerar och klonar ett nytt djur från den utvalda cellen. Detta är betydligt krångligare än att använda stamceller, framför allt eftersom själva processen att kлона ett djur så ofta misslyckas. Men det innebär mindre arbete än den alternativa metoden att föra in den nya genen direkt i ett nybefruktat ägg. För många djurarter man lärt sig kлона har syftet just varit att underlätta arbetet att genmodifiera djuret. Under 2009 har man för första gången rapporterat om en klonad och samtidigt genmodifierad katt. Katten modifierades med en gen som producerar ett protein som lyser grönt. Anledningen till att forskarna valde just denna gen är att de under arbetets gång lätt kunde se om genen fungerade som det var tänkt.²⁸⁷

Den första genmodifierade apan: Under året har det rapporterats att man med hjälp av de traditionella teknikerna för att föra in gener i befruktade ägg/tidiga embryon för första gången lyckats skapa genmodifierade apor. Närmare bestämt marmosetter, som även de försetts med ett protein som fluorescerar i grönt.²⁸⁸

11 Studera sjukdomar

Genteknik och genmodifierade organismer spelar en viktig roll i dagens medicinska forskning. Den lär oss inte bara förstå olika sjukdomar – kunskapen ger också nya idéer till behandlingar och läkemedel. Här finns bara plats för några nedslag i denna forskning.

11.1 Infektioner

Gentekniken har till exempel bidragit till att kasta ljus över de sjukdomar som orsakas av bakterier, virus och andra parasiter.

Den nya influensan: Under våren 2009 bröt en ny influensaepidemi ut. Redan en vecka efter de första rapporterade fallen hade virusets arvs massa sekvensbestämts från en patient, och en månad efter utbrottet från tjugo olika patienter. Sekvenseringen visade att virusets arvs massa bestod av en mosaik av sekvenser från fågel-, människo- och grisinfluensavirus.²⁸⁹ Ytterligare någon månad senare hade jämförelser med sekvenser av andra virus visat att detta mosaikvirus måste ha cirkulerat flera år mellan grisar innan det dök upp hos människor,²⁹⁰ en iakttagelse med viktiga implikationer kring behovet av övervakning av smittspridning bland djur. Ytterligare någon månad senare fanns ett system på plats i Singapore, där man kunde avgöra risken för att ett virus börjat utveckla resistens mot läkemedlet tamiflu genom att sekvensbestämman genen för det protein som tamiflu binder, och låta datorer räkna ut sannolikheten för att denna sekvens skulle resultera i ett protein med en sådan form att tamiflu inte längre skulle vara verksamt.²⁹¹

HIV-viruset: Eftersom människan är en viktig del av våra sjukdomsalstrares miljö har man länge förutsatt att det naturliga urvalet får sjukdomsalstrare att anpassa sig efter människan. Nu har DNA-analyser visat att de regioner av HIV-virusets arvs massa som beskriver de delar av virusets proteiner som visas upp för människans immunförsvar (på de så kallade MHC-molekylerna) förändras mycket snabbare än andra delar av virusets arvs massa.²⁹² Samtidigt har man sett att olika varianter av generna för just MHC-proteinerna påverkar människans motståndskraft mot viruset och hur lång tid det tar innan en infektion leder till AIDS.²⁹³

Denguefeber: Denguefeber sprids med hjälp av myggor. Genom att slå ut var och en av myggans runt 20 000 gener och därefter infektera med denguefeber-viruset har forskare identifierat över 100 olika proteiner i myggan, som viruset behöver för att föröka sig. Eftersom 42 av dessa proteiner också finns hos människa hoppas man finna uppslag till nya läkemedel mot sjukdomen.²⁹⁴

99 förkylningsvirus sekvensbestämda: Alla 99 kända varianter av rhinovirus (som orsakar flertalet förkylningsfall) har under året sekvensbestämts.²⁹⁵

Malaria: Gentekniska metoder har använts för att klarlägga hur malariaparasiten bär sig åt för att byta utseende på ett av sina ytproteiner, så att immunförsvaret inte klarar av att bekämpa parasiten.²⁹⁶ Tekniken har också hjälpt forskarna att förstå hur malariaparasiten klarar av miljön inne i de röda blodkropparna, där ingen annan parasit lyckas överleva.²⁹⁷ Två forskargrupper har vidare lyckats visa precis hur malariaparasiten förändrat sina arvsanlag för att utveckla motståndskraft mot ett par olika läkemedel.²⁹⁸ Därtill har en gen hittats hos människor där en olycklig variant mer än fördubblar risken att drabbas av placentala malaria, som dödar 200 000 spädbarn per år.²⁹⁹

Sekvensering av snäckfeberparasit ger idéer om läkemedel: Två olika varianter av schistosoma-parasiten, som orsakar snäckfeber, har sekvensbestämts. Därigenom kunde listor över alla parasitens gener skapas. Från dessa har forskarna byggt en karta över parasitens troliga ämnesomfattning och identifierat olika nyckelsteg och flaskhalsar, där det finns skäl att tro att ämnen som blockerar ett enda protein skulle kunna slå ut parasiten.³⁰⁰

Tuberkulos: Forskningen kring tuberkulos har med hjälp av genteknik tagit flera steg framåt under året. Några forskare har upptäckt hur en gen hjälper bakterien att stärka sig själv under de attacker den utsätts för från kroppens immunförvar.³⁰¹ Andra forskare har studerat användningen av människans alla tiotusentals gener i de celler tuberkelbakterien tar sig in, vilket ledde till att de hittade en gen, där olika varianter påverkar chansen för den smittade att hantera infektionen utan att insjukna.³⁰²

Antibiotikaresistensgener i friska människors bakterier: Bakterier som är tåliga mot antibiotika är ett växande problem. Därför kom det som en obehaglig överraskning att våra kroppar vimlar av ofarliga bakterier som bär på mängder av gener, som kan skydda dem mot olika antibiotika. I bakterier i saliv och avföring från två personer som inte behandlats med antibiotika under det senaste året hittades 95 gener som kunde göra bakterier resistenta mot någon av 13 olika antibiotika. Bara enstaka av dessa var tidigare kända resistensgener.³⁰³

Alternativ till antibiotika: För att minska användningen av antibiotika arbetar många forskare med att hitta nya tänkbara läkemedel som är specialdesignade mot en viss sjukdomsalstrande bakterie, och som därför inte bidrar till att andra bakterier i kroppen utvecklar resistens. Genom att leta i DNA från mängder av olika bakterier i marken har man till exempel hittat tre gener för proteiner som hindrar pseudomonas-bakterier att signalera till varandra att bilda ett aggregat som hjälper dem häfta fast när de bosätter sig inne i en människa.³⁰⁴ En annan forskargrupp har lyckats identifiera en rad ämnen som hindrar kolerabakterien och dess närmaste släktingar från att kopiera sitt DNA, men som inte påverkar andra bakterier.³⁰⁵

11.2 DNA-syntes och bioterrorism?

Idag har många sjukdomsframkallande bakteriers och virus arvs massa sekvensbestämts, och sekvenserna lagras i lättillgängliga databaser. Samtidigt utvecklas teknikerna för att syntetisera DNA, vilket lett till en oro för att terrorister skulle kunna beställa DNA-sekvenser och föra in dem i bakterier eller cellkulturer för att massframställa dödliga virus eller toxiner. Under året har en diskussion därför förts mellan de ledande företag som syntetiserar DNA om hur de beställningar de får in ska screenas för sekvenser som skulle kunna användas för bioterrorism. Företagen har inte kunnat enas, utan två olika uppförandekoder finns idag. Enligt bägge ska datorer jämföra de beställningar som kommer in mot en databas med potentiellt farliga sekvenser. Enligt den ena koden ska sedan, i de fall en misstänkt sekvens hittas, en utbildad molekylärbioleg utvärdera om det verkligen är frågan om en beställning som bör avvisas, eller om det finns legitima skäl till beställningen.³⁰⁶

11.3 Cancer

Cancer uppkommer genom att en cell i kroppen samlar på sig ett antal genförändringar (mutationer), som gör att den tappar kontrollen över sin celledelning. Forskare försöker därför kartlägga vilka sådana förändringar som förekommer, och vilka effekter de får.

Genförändringar vid cancer: En grupp forskare har undersökt användning och kopietal av ett stort antal gener från 100 fall av livmodercancer, och då funnit 57 gener där förändringar kan vara betydelsefulla för utvecklingen av cancer eller för att göra tumörerna motståndskraftiga mot behandling.³⁰⁷ Andra forskare har funnit en gen som när den finns i flera kopior ökar risken för många tumörer, men samtidigt gör dem känsliga för ett visst cellgift.³⁰⁸ Genom att undersöka hur mycket olika gener används i bröstcancer celler som tar sig in till hjärnan och bildar metastaser har man ringat in tre gener vars proteiner troligtvis spelar en betydelsefull roll i processen.³⁰⁹ En gen har identifierats, som måste vara utslagen för att celler i tjocktarmens slemhinna ska kunna differentiera tillbaka och bli cancerceller.³¹⁰ I många fall av lungcancer har man upptäckt att en gen som heter *SOX4* blivit dubblad.³¹¹

Ärva gener som påverkar risken för cancer: Tre gener har hittats som påverkar risken för lungcancer, hos en av dem tredubblar den olyckliga genvarianten risken för en rökare.³¹² Fem gener har hittats som påverkar risken för bröstcancer³¹³ och elva som något påverkar risken för prostatacancer (i genomsnitt så att en olycklig genvariant ger 1,15 gånger normal risk för sjukdomen).³¹⁴ En gen har vidare hittats som påverkar risken för livmodercancer,³¹⁵ tre som påverkar risken för basalcancers,³¹⁶ fem som påverkar risken för melanom³¹⁷ och tre som påverkar risken för tyroïdcancer.³¹⁸ Vidare har man hittat en gen som påverkar risken för urinblåsecancer,³¹⁹ fem som påverkar risken för gliom (en slags hjärntumör),³²⁰ en som påverkar risken för ett lymfom,³²¹ två där en olycklig genvariant ungefär fördubblar risken för testikelcancer³²² samt en genvariant som ökar risken för neuroblastom till 1,7 gånger den normala.³²³

Gen från mamma farligare än från pappa: Hos några av dessa riskgener har det under året visat sig att det spelar roll om man får den olyckliga genvarianten från sin pappa eller mamma. En sådan genvariant ger 1,9 gånger normal risk för bröstcancer om en kvinna fått den från sin mamma, men bara 1,2 gånger normal risk om hon fått den från pappan. Detta antas ha att göra med att dessa gener kan märkas med kemiska grupper på olika sätt i spermier och ägg, och även om de flesta sådana olikheter mellan kromosomer från ens mamma och pappa försvinner tidigt under embryoutvecklingen tycks detta inte gälla dessa gener.

11.4 Hjärt- och kärlsjukdom, fetma och typ 2-diabetes

Årets rapportering om forskning kring fetma, blodfetter och relaterade sjukdomar innehåller två betydande exempel på hur olika gentekniska metoder kan samverka inom medicinsk forskning.

Hur skillnader i en gen påverkar risken för fetma: En undersökning av hur det går till när en gen påverkar hunger och risk för fetma ger ett ovanligt tydligt exempel på hur en rad olika gentekniska metoder samverkar då ny kunskap växer fram.³²⁴ I ett område i människans arvs massa där man visste att olika genvarianter påverkar risken för fetma hittade forskare en gen, som att döma av likheter med andra kända geners sekvenser skulle kunna beskriva ett protein som klipper sönder ett signalämne som motverkar hunger (alfa-MSH). Man genmodifierade då celler till att bilda det protein genen beskriver, testade och såg att proteinet verkligen gjorde detta. Med hjälp av gentekniska analyser kunde man sedan konstatera att genen användes olika mycket beroende på vilken variant av genen man hade. Skillnaden mellan hög- och lågriskvariant handlar alltså om hur mycket protein man bildade, inte om hur proteinet ser ut. Ytterligare DNA-baserade analyser har visat att proteinet hos möss tillverkas i en liten del av hjärnan, som normalt exporterar proteiner till den del av hjärnan, där signalämnet alfa-MSH tillverkas. När forskarna blockerade proteinet med små molekyler började mössen äta mindre. Genmodifierade möss, där genen slagits ut, fick lägre kroppsvikt och mindre fett än normala möss. Tillsammans visade dessa fynd att en av anledningarna till att man kan ärva ökad risk för fetma är att man kan ärva genvarianter som gör att man bildar ovanligt mycket av ett protein, som skickas till det ställe där signalämnet alfa-MSH bildas och klipper sönder signalämnet omedelbart efter tillverkningen. Därigenom sänds mindre mängder av signalämnet ut för att tala om att man faktiskt inte är hungrig.

Proteiner som reglerar kolesterolhalten: En forskargrupp har letat efter proteiner som deltar i att reglera kolesterolhalten.³²⁵ De odlade däggdjursceller och undersökte vilka gener som användes i celler som hade tillgång till kolesterol och sådana som inte hade det. Genom att jämföra resultaten kunde de hitta gener vars användning påverkades av kolesterolhalten. I databaser studerades vad som var känt om dessa gener, och forskarna valde ut ett antal gener som föreföll särskilt intressanta. Därefter testade forskarna att slå ut användningen av dessa gener en efter en i odlade celler (med hjälp av en teknik som kallas RNA-interferens). Hos dessa celler mätte man sedan bland annat kolesterolhalt och LDL-upptag, och hittade på det sättet tjugo gener, där kolesterolomsättningen i cellen förändrades när genen inte användes.

Riskgener: En lång rad studier har under året publicerats som rapporterar om gener som påverkar sannolikheten för fetma, ohälsosamma blodfettsnivåer, typ 2-diabetes, högt blodtryck och hjärtinfarkt. Sammanlagt har över femtio områden i arvsmassan där det ligger gener, som påverkar buk-omfång och/eller risken för fetma identifierats.³²⁶ För en av de gener man tidigare visste påverkade risken för övervikt har man nu visat att den genvariant som gav något högre kroppsvikt också påverkar hur många kakor ett fyra- eller femårigt barn tar för sig från ett fat på bordet efter en måltid.³²⁷ Ser man efter vad dessa geners proteiner ägnar sig åt och var de finns antyds att hjärnans hypotalamuskörtel spelar en nyckelroll i regleringen av vikten, troligen genom att reglera hungern.³²⁸

Forskare har också hittat ett tiotal nya gener, som påverkar sammansättningen av fetter i blodet, och sett att ett tjugotal gener som man tidigare visste påverkade sammansättningen av blodfetter också påverkar storleken av de partiklar fetterna bildar i blodet. Detta antas i sin tur ha stor betydelse för risken för ateroskleros (åderförkalkning).³²⁹ Vidare har man hittat ett par gener som påverkar halterna av de nyttiga långa fleromättade fettsyrorerna i blodet³³⁰ och en genvariant som skyddar mot skadliga effekter av mycket fett i maten.³³¹ Därtill har en handfull nya gener identifierats som påverkar risken för typ 2-diabetes,³³² ett tiotal som påverkar blodtrycket,³³³ en som påverkar risken för stroke³³⁴ och fem som påverkar risken för hjärtinfarkt.³³⁵ Hos en av de sistnämnda kan en olycklig genvariant som finns hos 4 % av befolkningen på den indiska subkontinenten, men nästan ingen annanstans i världen, öka risken hela sju gånger.³³⁶

11.5 Neurologiska och psykiatriska sjukdomar

Schizofreni: Ett tiotal genvarianter och ett antal sällsynta dupliceringar av olika gener har rapporterats påverka risken för schizofreni.^{337,338} En forskargrupp har dock under 2009 undersökt 1500 schizofrenipatienter och 13000 kontrollpersoner för alla de DNA-bokstavs- och kopietalsvariationer som hittills rapporterats vara associerade med sjukdomen och i sin undersökningsgrupp inte lyckats se någon koppling mellan ett enda av dessa områden och sjukdomen. Detta tolkas som att det runt om i världen finns ett mycket stort antal olika DNA-varianter, som kan påverka risken för sjukdomen, och att de genetiska orsakerna till ökad sjukdomsrisk kan skilja sig åt mellan de olika familjer där sådan risk vandrar.³³⁹ En stor undersökning har till exempel presenterats, som visar att en halv procent av schizofrenipatienter mot en tiondel procent av friska personer har förändringar i genen för ett protein som heter neurexin-1. Det betyder att för det fåtal människor som har denna sällsynta genförändring ökar risken att drabbas fem gånger, men eftersom förändringen är så ovanlig bidrar den på populationsnivå bara till att förklara en försvinnande liten del av ärftligheten för sjukdomen.³⁴⁰

Riskgener för andra neurologiska sjukdomar: Under året har visats att förlust av en kopia av genen för ett protein som transporterar joner (laddade molekyler) genom nervcellernas hölje kan ge en rad olika allvarliga problem med nervsystemet.³⁴¹ Fyra gener har hittats som påverkar risken för Alzheimers sjukdom,³⁴² fem gener som påverkar risken för Parkinsons sjukdom³⁴³ och tre gener som påverkar risken för ALS.³⁴⁴

Epilepsimus och Alzheimergris: Forskare har skapat en genmodifierad mus med samma symptom som människor med epilepsi och döpt musen efter Dostojevskijs romanfigur furst Mysjkin. Musen är tänkt att användas för att närmare förstå sjukdomsmekanismen och testa effekten av tänkbara behandlingar.³⁴⁵ Liknande syfte har de forskare som skapat en genmodifierad minigris, med en av de gener som ger hög risk för Alzheimers sjukdom. Eftersom sjukdomen utvecklas

långsamt hoppas forskarna att de relativt långlivade grisarna ska ge mer information om sjukdomsprocesserna än motsvarande genmodifierade möss.³⁴⁶

11.6 Drogmissbruk

Happy hour-gen: Forskare som undersökte bananflugor som fått slumpmässiga genförändringar (mutationer) rapporterade under året om en fluga, som inte blev trött av alkohol. De letade reda på den gen som var utslagen i flugan, döpte den till "happy hour" och undersökte det protein genen beskriver. Detta protein visade sig också finnas hos människor. Proteinet dämpar signalskickandet från ett mottagarprotein i nervsystemet och kan blockeras av ett av de moderna läkemedel som används mot vissa cancerformer. Alkoholiserade bananflugor och möss som behandlades med detta läkemedel blev betydligt mindre intresserade av alkohol. Därigenom har forskning om bananflugans gener gett nya uppslag till behandling av alkoholism hos människa.³⁴⁷

Riskgener: Under året har rapporterats om en gen som påverkar risken för alkoholism³⁴⁸ och om en gen som påverkar sannolikheten att lyckas sluta röka under graviditeten.³⁴⁹

11.7 Andra sjukdomar

KOL och benskörhet: Tre gener som påverkar risken för lungsjukdomen KOL har identifierats, en där den olyckliga genvarianten fördubblar risken för sjukdomen, och två som bara något påverkar risken.³⁵⁰ Nitton områden i arvsmassan har identifierats där olyckliga genvarianter kan påverka benmineralisering och risk för benskörhet.³⁵¹ En av dessa genvarianter har också visat sig öka risken för njursten med 60 %.³⁵²

Autoimmuna sjukdomar: Elva gener har under året rapporterats, som påverkar risken för ledgångsreumatism.³⁵³ En av dessa har gett svenska forskare uppslag till ett pusselläggande, som gör att de kan förklara varför kombinationen av rökning och olyckliga varianter av två olika gener ger 37 gånger högre risk än normalt att drabbas av sjukdomen.³⁵⁴ Genom att analysera grunddata från ett antal tidigare studier har man kunnat konstatera att det finns åtminstone 42 områden i arvsmassan, där olika genvarianter kan påverka risken för typ 1-diabetes (ungdomsdiabetes).³⁵⁵ Mer än femton olika områden har identifierats där genvarianter kan påverka risken för Crohns sjukdom och/eller ulcerativ colit,³⁵⁶ sju nya ställen där de kan påverka risken för multipel skleros (MS), däribland en där den olyckliga genvarianten tredubblar risken.³⁵⁷ Sjutton områden har identifierats där olyckliga genvarianter kan öka risken för SLE³⁵⁸ och elva områden som påverkar risken för psoriasis.³⁵⁹

Hörsselförlust: Successiv förlust av hörseln har visat sig ibland bero på att man har en variant av en gen för en liten RNA-molekyl (ett så kallat mikro-RNA) som bildas i vissa celler i örat och där påverkar produktionen av en rad olika proteiner. Med den olyckliga varianten av denna molekyl fås en olycklig form på de cellhår i örat, som behövs för att man ska kunna höra ordentligt.³⁶⁰

Diverse: Man har också hittat ställen i arvsmassan där en genvariant ökar risken för åldersrelaterad dövhet,³⁶¹ kroniska njurproblem³⁶² och narkolepsi.³⁶³ Därtill har man upptäckt en gen där en olycklig variant orsakar gikt³⁶⁴ och en gen som dömer sin bärare till att sakna fungerande immunförsvar (en sjukdom som kallas SCID).³⁶⁵

12 Studera kulturväxter och husdjur

Gentekniken lär oss också mycket om de djur, växter och mikroorganismer, som människan domesticerat och utnyttjar. Kunskap som i en del fall förr eller senare kan komma till praktisk nytta.

12.1 Mikroorganismer

Probiotika och balsamvinäger: Hur kommer det sig att somliga laktobakterier är probiotiska, men inte andra? Genom att sekvensbestämma en probiotisk bakterie, *Lactobacillus rhamnosus GG*, och jämföra med sekvensen hos en närbesläktad, icke probiotisk variant har forskarna hittat en grupp gener, som beskriver proteiner som bygger upp hårlignande utskott på bakteriens yta, som hjälper dem att haka fast i slemhinnan i mag-tarmkanalen. Bakterier med dessa utskott visade sig binda tio gånger starkare och i genomsnitt hålla sig kvar i tarmen sju dagar längre tid än bakterier som saknade dem.³⁶⁶ Genanalyser har också använts till att reda ut vilka bakterier som arbetar när rödvin förvandlas till balsamvinäger.³⁶⁷

Jäst i vingårdar och bagerier: Under året har forskare sekvensbestämt genomen hos sjuttio olika stammar av den jästart (*Saccharomyces cerevisiae*) som används vid bagerier och bryggerier. Det visade sig finnas en handfull grundläggande separata jästlinjer, samt ett stort antal mosaiker av dessa. Detta antyder att jästen tagits i bruk vid flera separata tillfällen, och att olika linjer därefter haft möjlighet att korsa sig med varandra.³⁶⁸ Dessutom har man under olika stadier av vinjäsning jämfört användningen av i stort sett alla jästens olika gener hos några olika jäststammar. Det visade sig finnas betydande skillnader både mellan olika faser av jäsningen, och mellan de olika varianterna av jästsvamp. Med hjälp av dessa analyser har man kunnat koppla ihop skillnader mellan olika jäststammars uppförande under jäsningsprocessen med skillnader i användning av olika grupper av gener. Detta ger ledtrådar till vilka gener som har betydelse för vilka aspekter av jästens arbete.³⁶⁹

12.2 Kartläggning av växters arvsmassa

Inte sedan DNA-sekvensen för det mänskliga genomet presenterades har en kartläggning av en organisms arvsmassa åtföljts av så många vetenskapliga artiklar som när majsens (*Zea mays*) DNA-sekvens presenterades i slutet av året.³⁷⁰ Den forskargrupp som startade denna störtflod av vetenskapliga artiklar visade bland annat att majsen bär på 32 000 gener och att hela 85 % av genomet består av hoppande DNA-element, så kallade transposoner. Upptäckten av transposoner i majs belönades 1983 med Nobelpriset i fysiologi eller medicin.

Majs är inte bara en mycket viktig livsmedels- och fodergröda utan även ett utmärkt modellsystem för att få svar på grundläggande genetiska frågeställningar. De studier som publicerats i kölvattnet av den ingående kartläggningen av majsgenomet ger värdefull information om bland annat genetiska skillnader och likheter mellan moderna majs sorter, lant sorter och teosinte som är ursprunget till den odlade majsen. Man fann bland annat bevarade DNA-regioner i den moderna majsen och i lant sorterna som saknades i teosinte. Vissa av dessa regioner visade sig innehålla gener som är relaterade till abiotisk (icke-biologisk) stress och forskarna föreslår att markens innehåll av metaller i samband med vulkanutbrott kan ha spelat en nyckelroll vid majsens domesticering.³⁷¹

Vidare har studierna gett information om domesticeringens påverkan på genomstrukturen,³⁷² transposonernas påverkan på genomevolutionen,³⁷³ cellväggsbildning³⁷⁴ och hur heterosis fungerar på molekylär nivå.³⁷⁵ Heterosis, eller hybridvigör som det också kallas, innebär att en hybrid i många avseenden är mycket bättre än de båda föräldrarna. Heterosiseffekter kan man även se i naturen. Den uppländska vallörten (*Symphytum x uplandicum*) är till exempel betydligt framgångsrikare än föräldrararterna äkta vallört (*S. officinale*) och fodervallört (*S. asperum*).

Under samma månad som de ovan nämnda studierna presenterades publicerade den vetenskapliga tidskriften PLoS Genetics ytterligare 10 artiklar som alla byggde på kartläggningen av majsgenomet.³⁷⁶

Resultaten från de sammanlagt sexton artiklarna kommer inte bara att ge utmärkta verktyg vid förädling av nya majs sorter och andra sädeslag. De ger även information om grundläggande genetiska processer och kommer med största sannolikhet att leda till många nya upptäckter under de kommande åren.³⁷⁷

Familjen Cucurbitaceae omfattar många ekonomiskt viktiga växter som gurka, melon, vattenmelon, squash och pumpa. Gurka (*Cucumis sativus*) används även som modellsystem för att studera könsbestämning och vid studier av det vaskulära systemet som växter använder för att transportera bland annat näringsämnen och mineraler. Det finns med andra ord flera olika anledningar till att kartlägga gulkans arvmassa. Arvsmassan visade sig vara uppbyggd av 235,5 miljoner baspar. Melon och gurka skiljdes åt för mellan 4 och 7 miljoner år sedan. De tillhör samma släkte (*Cucumis*), men medan melonen har 12 kromosomer i sina könsceller har gurkan bara sju. Den kinesiska forskargrupp som kartlagt gulkans arvmassa har bland annat visat att fem av gulkans sju kromosomer uppkommit genom fusion av 10 melonkromosomer.³⁷⁸

Andra växtarter som under året fått sina arvmassor kartlagda om än mindre detaljerat än majsen, är durra (*Sorghum bicolor*),³⁷⁹ kassava (*Manihot esculenta*),³⁸⁰ raps (*Brassica napus*),³⁸¹ jatropa (*Jatropha curcas*)³⁸² och oljepalmerna *Elaeis guineensis* och *Elaeis oleifera*.³⁸³

12.3 Förstå olika egenskaper hos växter

Växter fryser aldrig: Växter utsätts för stora variationer i temperatur och för att klara av detta måste de på något vis känna av temperaturen och justerar sin tillväxt beroende på om det är varmt eller kallt. Växter är mycket känsliga för temperaturförändringar och kan känna av en så liten förändring som 1 grad. Att temperaturen påverkar växter har man känt till i 100-tals år men hur de känner av temperaturen har varit ett mysterium.

För att lösa mysteriet undersökte brittiska forskare alla gener i växtbiologernas favoritväxt backtrav (*Arabidopsis thaliana*) för att se vilka gener som slogs på (producerade protein) när temperaturen ökade. En av de gener som reagerade på temperaturökning kopplades ihop med en gen som producerar ett lysande protein. Denna genkombination fördes in i backtrav och forskarna skapade på så sätt plantor som lyser när temperaturen stiger. Därefter letade man efter mutanter (plantor med någon defekt i DNA-koden) som inte kunde känna av temperaturökningen. En mutant visade sig vara särskilt intressant eftersom den uppförde sig som om det var hett hela tiden det vill säga den lyste oavsett temperatur.

Det visade sig att denna planta hade en defekt som påverkade en speciell typ av histonproteiner (H2A.Z). Histonerna är de proteiner som DNA-spiralen rullar upp sig kring och histonerna deltar därmed i kontrollen av vilka gener som ska vara aktiva (producerar protein).

Forskarna visade att histonproteinet fungerar som en termometer genom att binda extra hårt till växtens DNA vid lägre temperaturer. Detta leder till att gener slås av och att växtens tillväxt upphör. När temperaturen ökar förlorar histonerna sitt grepp om DNA, generna uttrycks och plantan börjar växa igen. Forskarna har hittat samma mekanism i jäst vilket tyder på att det är en evolutionärt bevarad mekanism.³⁸⁴

Könsbyte i växtvärlden: Det är inte bara inom djurriket som könskromosomerna bestämmer en individs kön. Det gäller även för vissa växtarter. Papaya (*Carica papaya*) har till exempel tre könskromosomer: X, Y och Yh. Har plantan två X-kromosomer bildas honliga reproduktiva organ, har plantan kromosomuppsättningen XY blir resultatet hanplantor och bär plantan på XYh blir plantan hermafrodit. Plantor med kromosomuppsättningen YYh utvecklas aldrig längre än till ett tidigt embryostadium.

De hermafrodita papayaträden producerar både fröämne och pollen och är den typ av plantor man odlar för fruktproduktion. Ett problem för papayaodlarna är att en del av de frön som de hermafrodita träden producerar ger honplantor och att det inte går att avgöra om plantan är hermafrodit eller

inte förrän trädet blommar. Detta betyder att papaya-odlarna måste plantera frön, vänta tills de växt upp och börjar blommat och därefter hugga ner de träd som inte är hermafroditer.

Under 2008 presenterades det första utkastet av papayagenomet vilket gav ny information om papayans komplicerade könsbestämningssystem. Forskarna har bland annat visat att Y och Yh-kromosomerna bär på gener som gynnar ståndarutvecklingen.

En hypotes är att Y-kromosomen även bär på gener som omöjliggör bildandet av fröämne och att Yh-kromosomen saknar dessa gener. När forskarna identifierat de könsbestämmande generna på Y-kromosomen är nästa steg att föra in dem i en honplanta och därmed förändra plantans kön från honplanta till hermafrodit utan närvaro av Yh-kromosomen. Denna nya form av hermafrodit papaya förväntas producera enbart hermafrodit frön.³⁸⁵

Avkomma utan befruktning: Apomixis innebär att en växt förökar sig utan att det sker någon könsellsbildning eller befruktning. Avkomman är med andra ord en klon av moderplantan det vill säga genetiskt identisk från generation till generation. Exempel på arter som förökar sig via apomixis är maskros (*Taraxacum vulgare*) och dagglåpa (*Alchemilla vulgaris*).

Om apomixis skulle introduceras till sexuellt reproducerande plantor skulle varje genotyp (en individ med en specifik genetisk uppsättning), oberoende av hur komplex den är, kunna bevaras från generation till generation. Vid apomixis sker ingen celledelning som leder till könsceller (meios). Denna typ av växter har istället en celledelning som liknar mitos. Mitos är den celledelningsprocess som ger upphov till alla celltyper utom könsceller.

En forskargrupp har nu isolerat och karaktäriserat en gen som är direkt involverad i kontrollen av meiosen. Genom att kombinera denna gen med två andra gener som man sedan tidigare visste var inblandade i könsellsbildningen har forskarna lyckats skapa backtravsplantor (*Arabidopsis thaliana*) där meiosen helt ersatts av mitos. Dessa plantor, som kallas *MiMe*, är enligt forskarna ett viktigt steg mot en ökad förståelse för hur apomixis fungerar och mot att kunna förändra sexuellt förökande grödor så att de istället förökar sig via apomixis.³⁸⁶

Gen för fröstorlek identifierad: Under domesticeringen av de jordbruksgrödor vi i dag odlar, har ökad fröstorlek varit en viktig egenskap. Forskare från Storbritannien och Tyskland har nu identifierat en gen i modellväxten backtrav (*Arabidopsis thaliana*) som kontrollerar fröets storlek. De har bland annat visat att om genen stängs av så produceras till storleken mindre fröer än normalt och om genen fås att producera mer protein än normalt blir fröerna större än normalt. Forskarna upptäckte även att de större fröerna innehöll större mängd olja och man arbetar nu med att öka produktionen från denna gen i raps.³⁸⁷

12.4 Studera domesticerade djur

Nötkreatur: Nötkreaturens arvs massa har under året sekvensbestämts,³⁸⁸ och en karta har presenterats över 37 000 områden i kons arvs massa, där olika individer kan ha olika DNA-bokstäver. Därtill har man undersökt knappt 500 djur från 19 olika raser för deras varianter i dessa områden. Denna kartläggning kommer att göra det mycket enklare att i framtiden hitta de områden i kons arvs massa som påverkar olika ekonomiskt viktiga egenskaper som till exempel tillväxt, sjukdomsbenägenhet och köttkvalitet. Därmed blir det möjligt att designa allt precisare gentester för att vägleda aveln. Trots att nötkreaturen domesticerats relativt nära i tiden har den genetiska variationen visat sig vara minst lika stor bland kor som bland människor. Det tyder på att ett relativt stort antal aurocher (kons vilda förfäder) måste ha varit med om att ge upphov till dagens kor.³⁸⁹

Häst: Hästens arvs massa har sekvensbestämts, och en karta presenterats över områden i arvs massan som kan variera. Sådana kartor kan göra det möjligt att hitta gener som påverkar olika egenskaper som är intressanta i aveln, och göra det möjligt att designa DNA-tester som kan vägleda avelsarbetet.³⁹⁰ Vidare har DNA-analyser visat att dagens population av tamhästar grundades av ett betydande antal ston men endast några få hingstar.³⁹¹

Jämförelser av sekvenser hos hela genom har under året visat hur en streptokockbakterie som tidigare kunnat infektera många olika djur specialiserat sig på att bara leva i hästar. Via bakterievirus har den från andra bakterier fått gener som ökat förmågan att klara sig i just hästar, samtidigt

som den successivt förlorat en rad gener, vilket gjort det allt svårare för bakterien att klara sig i andra värdar.³⁹²

Mul- och klövsjuka: Gentekniska metoder har under året gjort det möjligt att hitta det protein i djuren, som mul- och klövsjukeviruset griper tag i när det tar sig in i cellerna. Upptäckten kan göra det möjligt att skapa läkemedel som blockerar denna bindning.³⁹³

Silkesmask och bi-parasit: I Kina har forskare sekvensbestämt arvmassan hos 40 olika domesticerade och vilda individer av silkesmasken och konstaterat att domesticeringen måste ha gått snabbt men utgått från ett betydande antal individer. Man hittade tydliga tecken på att det mänskliga urvalet under och efter domesticeringen selekterat för speciella varianter hos över 350 gener.³⁹⁴

Arvmassan hos parasiten *Nosema ceranae*, som dödar honungsbin, har kartlagts.³⁹⁵ Parasiten är en av de faktorer som tillsammans med olika typer av virus och kemiska bekämpningsmedel diskuteras i samband med den utbredda bidöden som kallas CCD ("Colony Collapse Disorder").³⁹⁶

Torskar, svin, får och kalkoner: Norska forskare har under året rapporterat att de blivit färdiga med sekvensbestämningen av torskens arvmassa, närmare bestämt en Lofoten-torsk.³⁹⁷ Svenska forskare har identifierat en gen där olika mutationer förklarar varför pigmenteringen av grisar skiljer sig mellan olika delar av världen.³⁹⁸ Genanalyser av får har under året visat att de har spridit sig över den euro-asiatiska kontinenten i flera på varandra följande vågor³⁹⁹ och analyser av kalkoners avföring har visat hur bakteriesamhällena i deras tarmar förändras under de 18 veckor som går från kläckning till slakt.⁴⁰⁰

Hund: DNA-analyser från över 1600 hundar från hela världen visar att djuret domesticerades från ett betydande antal vargar i södra Kina för mindre än 16 000 år sedan.⁴⁰¹ Det allra mesta av den variation man förutom färg kan se i pälsens utseende hos hundar har under året visat sig kunna förklaras av skillnader i endast tre gener. En gen som styr om pälsen är lång eller kort, en som avgör om den är krullig eller rak och en gen som kan ge kraftiga ögonbryn och mustaschliknande formationer.⁴⁰² Huruvida hundar är lång- eller kortbenta har visat sig bero på skillnader i en enda gen, där den genvariant som ger korta ben uppkommit genom att ett hoppande genetiskt element (en så kallad transposon) skapat en extra kopia av genen för ett signalämne som kallas fgf4.⁴⁰³

12.5 Hindrar patent utvecklingen i agrobiologi?

En undersökning har gjorts i USA om erfarenheter av och attityder till genpatent bland forskare inom agrobiologi. Det visade sig att flertalet av forskarna är övertygade om att patenterandet leder till betydande hinder för forskningens utveckling inom området. Nästan ingen hade dock råkat ut för att patent eller annan immaterialrätt vare sig hindrat dem från att få tillgång till material från kollegor eller lett till längre fördröjningar. Däremot säger många forskare att deras arbete märkbart hindras eller kompliceras av de "Material Transfer Agreements" som många universitet och institut kräver att forskare ska begära av kollegor när de lämnar ut material.⁴⁰⁴

I en debatt som följde på rapporten har å ena sidan påpekats att dessa papper på inget sätt är del av eller en nödvändig följd av patentsystemet,⁴⁰⁵ å andra sidan att systemen med "Material Transfer Agreements" införts av universiteten för att göra det möjligt för dem att ta patent på innovationer och att utbredningen av dem därför är intimt sammanlänkade med och en följd av det frekventa patenterandet av forskningsresultat.⁴⁰⁶

13 Studera människan och naturen

Genteknik spelar en viktig roll inom den forskning som försöker förstå människan och naturen.

13.1 Hur levande varelser fungerar

Förmänskligade möss: En av de genförändringar (mutationer) som forskarna misstänker hjälpt oss utveckla tal och språk har skett i en gen som kallas *foxp2*. Forskare har nu testat att sätta in samma genförändring i en mus. Den "förmänskligade" musen visade sig åstadkomma kvalitativt annorlunda ljud än normala möss i ultraljudsområdet, de var något mindre nyfikna än vanliga möss och bildade mer dopamin i hjärnan. I de delar av hjärnan som hos människan är associerade med tal och språk kunde man dessutom se att nervcellerna förändrades, växte mer och hade längre utskott än nervceller hos andra möss.⁴⁰⁷

Skjuta upp åldrande och njuta av mat: Drömmen om att skjuta upp åldrandet eller få evigt liv tycks aldrig lämna människan. Under året har en forskargrupp rapporterat att de hittat två gener, där en lycklig variant av genen kan öka (den mycket lilla) sannolikheten att överleva sin hundraårsdag med 20-30 %.⁴⁰⁸ En annan forskargrupp har undersökt åldrandets mekanismer i möss och rapporterat att de slagit ut genen för ett protein de misstänkte var inblandat i åldrande. Detta ledde till att mössens genomsnittliga livslängd ökade med 9 %.⁴⁰⁹ Åsikterna går dock isär om det med tiden kan bli möjligt att påverka människans livslängd och skjuta upp åldrande.

Om man inte kan göra detta kanske man i alla fall kan bli lyckligare av att veta varför den mat och dryck man njuter av smakar så gott? Med komplicerade gentekniska experiment har en forskargrupp under året visat att vi i munnen förutom för salt, sött, surt och bittert också har mottagarproteiner (receptorer) som fångar upp kolsyra, vilket förklarar varför många tycker att sockerdricka och champagne är godare än sockervatten och vitt vin.⁴¹⁰ Andra forskare har med gentekniska metoder rett ut hur de mottagare fungerar, som fångar upp smaken umami (från bland annat smakförstärkaren glutamat).⁴¹¹

Sova mindre, tåla buller och avstå från att föröka sig: Olika människor har olika sömnbehov, och forskare har nu hittat en gen, där en ovanlig variant gör att man i genomsnitt sover ca 2 timmar mindre per natt än andra. Genmodifierade möss som fått samma mutation visade sig också sova betydligt mindre än normala möss.⁴¹²

Forskare som försöker förstå hur hjärnan modifierar signalkickandet från öronen har upptäckt att om de ändrar beskrivningen för en enda proteinbyggsten (aminosyra) i genen för ett protein i örat som tar emot instruktioner från hjärnan blir en mus mycket tåligare än normalt för buller och höga ljud.⁴¹³ Därtill har forskare hittat en gen hos termiter som ser till att arbetarna inte förökar sig, utan överlämnar denna syssla till drottningen.⁴¹⁴

Noggrant undersökt bakterie: För att försöka förstå så mycket som möjligt av hur en levande varelses olika delar och system hänger ihop med varandra har forskare valt ut en av de bakterier som har allra minst arvs massa (*Mycoplasma pneumonia*) och gjort en omfattande kartläggning av vilka delar av dess arvs massa som avläses (ger upphov till RNA), vilka proteiner som finns i bakterien och hur dess ämnesomsättning arbetar och regleras.⁴¹⁵ Det visade sig att både hos denna bakterie, och hos molekylärbiologernas traditionella favoritstudieobjekt *E. coli*, finns många alternativa start- och stoppunkter för avläsningen av de flesta gener, vilket innebär att inte bara högre djur utan även bakterier kan göra många olika alternativa proteiner eller RNA-molekyler från en och samma gen.⁴¹⁶

Ett protein styr många gener: De forskare som undersöker hur användningen av gener styrs har utvecklat metoder för att hitta alla de områden i människans arvs massa, där ett visst reglerande protein binder. Det har då visat sig att det protein som kan fånga upp och reagera på stresshormonet kortisol kan binda till över 2000 områden i arvs massan och därigenom påverka användningen av mer än 230 gener.⁴¹⁷ Ett annat reglerande protein, som spelar en viktig roll när röda

blodkroppar utvecklas, visade sig kunna binda till över 15 000 områden i arvsmassan och påverka användningen av ungefär 2600 olika gener.⁴¹⁸

Databaser med 30 000 experiment x 20 000 gener: Detta är bara ett exempel på att många experiment numera inte bara kan göras med en gen eller ett protein åt gången, utan för hela varelser arvs massa eller alla deras proteiner på en gång. Ett nytt redskap har därför skapats på internet som ger forskare möjlighet att för vilken eller vilka man önskar av människans över 20 000 gener få tillgång till och sammanfattningar av resultaten av mer än 30 000 sådana experiment i genomskala.⁴¹⁹

13.2 Människans bakterieflora

I och på varje människokropp finns i storleksordningen tio gånger fler bakterieceller än där finns människoceller. Tack vare utvecklingen av sekvenseringstekniker och andra moderna gentekniker kan man idag för första gången kartlägga och karaktärisera vilka dessa är. Man tar helt enkelt ett prov från det ställe man vill undersöka, slår sönder alla bakterier eller andra celler som finns där, renar fram DNA och sekvensbestämmer. Under året har ett stort projekt ("Human Microbiome Project") sjösatts, som syftar till att karaktärisera bakteriesamhällena i och på olika delar av kroppen hos minst 250 frivilliga försökspersoner.⁴²⁰

Mindre kartläggningar klara: En rad undersökningar i mindre skala har redan rapporterats. En kartläggning av bakterierna på 20 olika ställen på människans hud identifierade 205 olika släkten av bakterier, och visade att skillnaderna mellan olika platser är betydande.⁴²¹ Undersökningar av 27 ställen på och i 7-9 personer vid fyra olika tillfällen avslöjade stora skillnader mellan individer och plats i kroppen, men små förändringar över tid. Mångfalden i bakteriesamhällena visade sig vara betydligt större på hud än i mun och tarm.⁴²² En kartläggning av sammansättningen av bakterier i munhålan hos 120 personer från 12 olika delar av världen visade att bara en liten andel av skillnaderna mellan individer hade ett samband med geografien.⁴²³

Kopplingar till sjukdomar: En av anledningarna till att man studerar bakteriefloran är att man vill undersöka om och hur bakterierna påverkar vår hälsa. Till exempel har man hittat vissa återkommande skillnader i floran av tarmbakterier mellan smala och feta människor.⁴²⁴ Man har också sett att en viss bakterieart i munhålan tycks medföra ökad risk för tandlossning.⁴²⁵

13.3 Ekologi

Med liknande tekniker som beskrivs ovan har också en rad ekosystem utanför människokroppen undersökts. Till exempel fann man en större variationsrikedom av olika virus i vattnet i en mycket kall sjö i Antarktis än i något annat studerat vatten.⁴²⁶ I en tysk glaciär har man hittat gener som visar att det inne i isen finns bakterier som själva kan utvinna energi och bilda socker från koldioxid.⁴²⁷ Encellelliga svampar från ett stort antal grupper som befinner sig långt från varandra i utvecklingsträdet visade sig finnas i heta källor på tusentals meters djup i vattnet.⁴²⁸ Samhällena av bakterier har också studerats i salta träsk,⁴²⁹ inne i koraller⁴³⁰ och i känguruns förmage.⁴³¹

Studera flöde av näringsämnen: Ekologer intresserar sig inte bara för vilka arter som finns i ett ekosystem, utan också för flödet av energi och olika näringsämnen mellan dem. Genom att rena och sekvensbestämma DNA från bakterier i havens så kallade "döda zoner" har man till exempel kunnat karaktärisera de former av ämnesomsättning, som pågår i ekosystemen där.⁴³² Genom att jämföra prover från olika delar av haven kan man se hur ämnesomsättningen i ekosystemen påverkas av havsdjup, avstånd till kust och temperatur.⁴³³

Ett elegant sätt att studera omsättning eller nedbrytning av ett ämne är att märka in det med en tung isotop av kväve eller kol och tillsätta det till ekosystemet. När man renat fram DNA kan man med en metod från DNA-forskningens barndom (kallad gradientcentrifugering) rena fram de DNA-molekyler som tagit upp den tunga isotopen. Genom att sekvensera dessa DNA-molekyler kan man få reda på både vilka grupper av organismer som utnyttjar det ämne man tillsatt, och vilka gener dessa innehåller. Till exempel har forskare på detta sätt rett ut vilka bakterier som i marina sediment utnyttjar tre olika ämnen som kolkälla.⁴³⁴

Skaffa kunskap för naturvård: Inför den förväntade öppningen av Nordvästpassagen för fartygstrafik har forskare konstaterat att det är möjligt att med enkla DNA-sekvenseringar avgöra hur stor förmåga bakterie-ekosystemen i olika arktiska vatten har att bryta ner spilloljeutsläpp.⁴³⁵ Man har kunnat analysera hur skogsplantering på traditionella gräsmarker påverkar florans av markbakterier⁴³⁶ och upptäckt att biodiversiteten i marken sjunker när man återskapat våtmarker från jordbruksmark.⁴³⁷

13.4 Systematik

DNA-analyser kan också användas för att studera släktskap mellan olika organismer.

Sporsäckssvampars systematik: När forskare utredde släktskapet mellan 420 olika sporsäckssvampar (där man bland annat hittar tryffel, murklor, röksvamp, jäst och många lavbildande svampar) genom att sekvensbestämma sex olika gener visade det släkttred som växte fram att sexuell reproduktion inom denna grupp måste ha uppkommit minst två gånger oberoende av varandra.⁴³⁸

Sekvensering avslöjar nya amfibiearter på Madagaskar: När forskare sekvensbestämt 2000 individer av olika amfibier på Madagaskar avslöjade DNA-sekvenserna att dessa tillhörde betydligt fler olika arter, än man tidigare kände till. Medan man tidigare beskrivit 244 olika amfibiearter på ön vet man nu att där finns minst 373 olika arter av amfibier.⁴³⁹

Bar-kodning: I framtiden hoppas många forskare att individer som hittas under en fältexpedition lätt och snabbt ska kunna artbestämmas genom att man tar ett blad, ett insektsben eller en bloddroppe, sekvensbestämmer en eller ett par gener, och jämför med en databas. De forskare som vill arbeta på detta sätt med växter har under 2009 bestämt sig för att tills vidare använda två gener (kallade *rbcL* och *matK*) i växtens kloroplast-DNA som sådan så kallad "barkod".⁴⁴⁰

56 bakterier sekvensbestämda för att fylla i släkttred: Forskare som sysslar med bakteriesystematik har konstaterat att de allra flesta bakterier och arkéer (arkebakterier) som sekvensbestämts valts ut därför att de haft egenskaper som varit praktiskt intressanta för människan, snarare än för att de avspeglar olika systematiska grupper av bakterier. För att "rätta till" detta har därför en forskargrupp låtit sekvensbestämma 56 bakterier och arkéer, som ska fylla igen de mest besvärande luckorna i släkttredet över sekvensbestämda livsformer.⁴⁴¹

Artbegreppet och bakterier: Ju fler olika individer som sekvensbestäms inom olika bakteriearter, desto svårhanterligare blir begreppet "art" bland bakterierna. Det visar sig ofta finnas stora skillnader i arvsmassan mellan olika individer, som räknas till samma art. När tre individer av bakterien *Pseudomonas fluorescens* sekvensbestämts kunde forskarna till exempel konstatera att de hade runt 3600 gener gemensamt, men att dessa utgjorde mindre än två tredjedelar av vardera bakteries arvsmassa.⁴⁴²

13.5 Evolution

Studier med gentekniska verktyg kastar också ljus över olika steg i livets utveckling på jorden.

När bakterier bosätter sig och integreras i andra celler: Ett viktigt steg i utvecklingen mot växter, djur och svampar var att bakterier togs sig in i en annan tidig celltyp, började leva i symbios med denna och utvecklades till mitokondrier och kloroplaster. För att studera sådan så kallad endosymbios har forskare identifierat en bakterie (*Buchnera aphidicola*) som är på väg att etablera en liknande relation till bladlusens celler, och sekvensbestämt sju olika stammar av denna bakterie som separerades från varandra för ca 135 år sedan. Därmed har man kunnat se vilka typer av mutationer som tas till vara just medan en bakterie anpassar sig till ett liv som en integrerad del av en annan cell.⁴⁴³

Hopslagning av olika alger: Det tycks också ha förekommit andra dramatiska hopslagningar av celler under evolutionen. Kiselalger (också kallade diatomer, ett slags vanliga fotosyntetiserande encelliga plankton) anses härstamma från rödalger, men när deras DNA-sekvens publicerades visade det sig att 1700 av gener istället motsvarade gener i grönalger.⁴⁴⁴

Det första flercelliga djuret: Hur det första flercelliga djuret uppkom har länge varit en om-diskuterad fråga. Efter en stor analys av både DNA-sekvenser och andra data hävdar en forskar-grupp att det första flercelliga djuret snarare bör ha påmint om dagens säregna varelse *Trichoplax adherens* än om det svampdjur, som idag utpekas i många läroböcker.⁴⁴⁵

Grottfiskar bleka av samma gen som rödhåriga människor: När fiskar som lever i vat-ten i grottor förlorar sin färg har man konstaterat att det i många olika grottor oberoende av var-andra uppkommit mutationer som slagit ut en och samma gen. Detta är samma gen som fått en förändring som många människor i Nordeuropa bär, och som ger dem en karaktäristisk kombina-tion av ljus hy, rött hår, fräknar och svårighet att bli solbränd.⁴⁴⁶

Uppfinna ägget igen: De flesta boaormar föder levande ungar, men några arter lägger ägg. Då man med genanalyser konstruerat ett släkträd över 41 olika boaormar ser trädet ut på ett sådant sätt att man kan vara nästan säker på att de äggläggande boaormarna utvecklats från icke ägg-läggande. Flera utvecklingslinjer har alltså ”återuppfunnit” det ägg som deras förfäder rationalise-rat bort.⁴⁴⁷

Hur möss anpassat sin färg efter sanddyner: Då man studerat en mus med ovanligt ljus färgteckning som lever i ett område med ljusa sanddyner i Nebraska, USA, ser man att denna mus fått sin ljusa färgteckning genom en mutation i en enda gen, och att denna mutation troligen inträff-at efter det att sanddynerna bildades.⁴⁴⁸

Klona utrotat djur? En tanke är att kunna använda kloning för att bevara utrotningshotade djur. Under året har man till och med rapporterat om kloning av ett redan utrotat djur. Innan den sista individen av vildgeten bucardo dog år 2000 tog man undan hudvävnad, som sedan dess förvarats djupfryst. Ägg togs sedan från en tamget, äggen berövades sina egna cellkärnor och förseddes med cellkärnor från den nedfrysta bucardo-huden. Från över 400 kärnöverföringar lyckades man få ett foster som överlevde till och genom förlossningen, men som dog vid fyra minuters ålder på grund av allvarliga defekter i lungan.⁴⁴⁹

13.7 Människans historia

DNA-analyser kan också avslöja mycket om människans och mänsklighetens historia.

Litet antal neandertalare: Arvsmassan från mitokondrierna hos fem neandertalare från olika delar av den euroasiatiska kontinenten har sekvensbestämts. Sekvenserna är mycket lika varandra trots stora avstånd i tid och rum mellan individerna, något som visar att antalet individer under denna tid måste ha varit mycket litet (i storleksordningen 3500 födande kvinnor eller 7000 aktiva män).⁴⁵⁰

Älskog mellan neandertalare och moderna människor? En fråga som väckt mycket de-batt är om neandertalare är en helt utdöd sidolinje, eller om några av dem framgångsrikt idkade älskog med moderna människor, så att några enstaka av våra många förfäder sådär tusen genera-tioner bakåt var neandertalare. En grupp genetiker som analyserat variationen i olika delar av människans arvsmassa menar att en viss men liten sådan uppblandning mellan moderna och tidiga människor måste ha skett, i både Europa och i Östasien och Västafrika.⁴⁵¹

Den moderna människans spridning i Asien: En stor analys av DNA-varianter hos männi-skor från ett stort antal regioner och etniska grupper i Asien visar att de människor som lämnat Afrikas horn och tagit sig över till nuvarande Jemen sedan fortsatte att sprida sig i en våg längs kusten: runt Persiska viken, runt Indien, runt Indokina och sedan norrut, och att befolkningen se-dan från kusterna långsamt sipprade inåt land.⁴⁵² På den indiska subkontinentens fastland har det sedan visat sig att dessa ursprungliga invandrare blandats upp med människor i en senare invand-ringsvåg, vilka var besläktade med dem som idag lever i Centralasien, Mellanöstern och Europa. Det visar sig också att bland människor av högre kast och de som talar indoeuropeiska språk är inslaget av DNA-varianter från de senare invandrarna större än hos dem av lägre kast och de som talar andra språk.⁴⁵³

Spetälskan följde oss på vandringarna över jorden: Den bakterie som orsakar lepra (spet-älska) har funnits hos människan sedan hon började lämna vittnesbörd om sitt liv i skrivna texter.

DNA-analyser av leprabakteriens arvs massa i olika delar av världen antyder dock att bakterien levte tillsammans med oss betydligt längre än så. Släkträd över bakterier tagna från människor från olika delar av världen visar att bakterien måste följt människan både under tidiga migrationer, och längs senare handelsrutter, som Sidenvägen.⁴⁵⁴

Analyser av språk och avföring ger samma bild av Polynesiens kolonisering: Människans kolonisering av den polynesiska övärlden har länge fascinerat, och två olika teorier har funnits om vilken rutt denna tagit. Nu har en datalingsvistik analys av språken på öarna och DNA-analyser av bakterier i arkeologiska fynd av avföring pekat mot samma rutt för kolonisationen.⁴⁵⁵

Den kungliga blödarsjukans rot: Genom att sekvensbestämma DNA från kvarlevor från överlevande från den ryska tsarfamiljen har man kunnat se exakt hur den genförändring ledande till blödarsjuka såg ut, som den brittiska drottningen Viktoria genom sina manliga avkommor spred in i de europeiska kungahusen under 1800-talet. Mutationen låg föga förvånande i genen för ett blodkoaguleringsprotein, närmare bestämt i ett av de avsnitt icke proteinbeskrivande sekvens (introner) som är instoppade på flera ställen i våra gener. Mutationen gjorde att intronen inte klipptes bort som den skulle med resultat att inget fungerande protein kunde tillverkas.⁴⁵⁶

14 Referenser

¹ De tidskrifter som särskilt bevakats är:

Applied and Environmental Microbiology, Applied Microbiology and Biotechnology, Biotechnology Advances, Cell Stem Cells, Cloning and Stem Cells, Current Opinion in Biotechnology, Diagnostic Molecular Pathology, Gene Therapy, Genome Research, Human Molecular Genetics, Industrial Biotechnology, Metabolic Engineering, Microbial Cell Factories, Molecular Biology and Evolution, Molecular Breeding, Molecular Therapy, Nature, Nature Biotechnology, Nature Genetics, Nature Medicine, Nature Review Microbiology, Pharmacogenetics and Genomics, Plant Biotechnology Journal, Plant Cell Reports, Plant Science, PLoS Biology, PLoS Genetics, PLoS Medicine, PLoS ONE, PLoS Pathogens, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States, Science, Science Translational Medicine, Stem Cells, Systematic Biology, Transgenic Research, Trends in Biotechnology, Trends in Molecular Medicine, Trends in Plant Science.

² Chaurasia & Apte, Applied and Environmental Microbiology 75:6008 (september 2009)

³ News, Industrial Biotechnology 5:202 (december 2009); Genencor (www.genencor.com), Media Relations, News 09-05-14

⁴ News, Industrial Biotechnology 5:128 (september 2009); Novozymes (www.novozymes.com), About us, Pressroom, News 09-09-14

⁵ Novozymes (www.novozymes.com), About us, Pressroom, News 09-02-27

⁶ News, Industrial Biotechnology 5:202 (december 2009); Danisco (www.danisco.com), Media Relations, News, 09-11-06

⁷ News, Nature Biotechnology 27:682 (augusti 2009)

⁸ Hansen et al, Applied and Environmental Microbiology 75:2765 (maj 2009)

⁹ Quin et al, Applied Microbiology and Biotechnology 83:117 (maj 2009)

¹⁰ Grunewald et al, PLoS Pathogens 5(1):e1000266 (2009)

¹¹ Degenhardt et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 106:13213 (2009)

¹² Checkbiotech (www.checkbiotech.org), June 10 (2009)

¹³ Tabashnik et al, Journal of Economic Entomology 102:2011 (2009)

¹⁴ Aragao & Faria, Correspondence, Nature Biotechnology 27:1086 (2009)

¹⁵ Shimizu et al, Plant Biotechnology Journal 7:24 (2009)

¹⁶ Science and Development Network (www.scidev.net), News 1 October (2009)

¹⁷ Haas et al, Nature 461:393 (2009)

¹⁸ Vanjildorj et al, Plant Cell Reports 28:1581 (2009)

¹⁹ Barrel & Conner, The Open Plant Science Journal 3:14 (2009)

²⁰ Science and Development Network (www.scidev.net), 6 October (2009)

²¹ Liu et al, Plant Science 176:90 (2009)

²² Paterson et al, Nature 457:551 (2009); Checkbiotech (www.checkbiotech.org) March 26 (2009)

²³ International Crops Research Institute for the Semi-Arid Tropics (www.icrisat.org)

²⁴ Ma et al, Science 324:1064 (2009); Miyazono et al, Science 324:1068 (2009); Breakthroughs of the year, Science 326:1600 (2009)

-
- ²⁵ News & views, *Nature* 462:575 (2009); Melcher et al, *Nature* 462:602 (2009); Miyazono et al, *Nature* 462:609 (2009); Fujii et al, *Nature* 462: (2009); Santiago et al, *Nature* 462:665 (2009); Yin et al, *Nature Structural and Molecular Biology* 16:1230 (2009); Nishimura et al, *Science* 326:1373 (2009); Park et al, *Science* 324:1068 (2009); Newsfocus, *Science* 324:1012 (2009)
- ²⁶ Checkbiotech (www.checkbiotech.org), November 2 (2009)
- ²⁷ News & views, *Nature* 460:959 (2009); Hattori et al, *Nature* 460:1026 (2009)
- ²⁸ Fulcher & Sablowski, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:20984 (2009)
- ²⁹ The C4 Rice Consortium (<http://beta.irri.org/projects15/en/aboutus-c4rice>)
- ³⁰ Tang et al, *American Journal of Clinical Nutrition* 89:1 (2009); Golden Rice Project Home Page (www.goldenrice.org)
- ³¹ International Rice Research Institute (<http://beta.irri.org>)
- ³² Naqvi et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:7762 (2009)
- ³³ Wirth et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:631 (2009)
- ³⁴ Checkbiotech (www.checkbiotech.org), June 15 (2009)
- ³⁵ Nunes et al, *Transgenic Research* 18:661 (2009)
- ³⁶ Tamás et al, *Plant Cell Reports*, 28:1085 (2009)
- ³⁷ Fedorova et al, *Behavioral Neuroscience* 123:1218 (2009); Science Daily (<http://sciencedaily.com>)
- ³⁸ Truksa et al, *Molecular Breeding* 23:1 (2009)
- ³⁹ American Heart Association (www.americanheart.org), News 16 November
- ⁴⁰ Jordbruksverket (www.jordbruksverket.se)
- ⁴¹ News, *Nature Biotechnology* 27:305 (april 2009)
- ⁴² News *Nature Biotechnology* 27:307 (april 2009)
- ⁴³ News, *Nature Biotechnology* 27:779 (september 2009)
- ⁴⁴ News, *Nature Biotechnology* 27:679 (augusti 2009)
- ⁴⁵ Zalevsky et al, *Blood* 113:3735 (2009); Bruckheimer et al, *Neoplasia* 11:509 (2009)
- ⁴⁶ Wang et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 84: 877 (oktober 2009)
- ⁴⁷ Huang et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 84:301 (augusti 2009); Li et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 84:383 (2009); Jang et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:3980 (juni 2009)
- ⁴⁸ News in brief, *Nature* 459:627 (juni 2009)
- ⁴⁹ News, *Nature* 460:21 (juni/juli 2009)
- ⁵⁰ Liu et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:4491 (juli 2009)
- ⁵¹ Jamal et al, *Biotechnology Advances* 27:914 (2009); Lau & Sun, *Biotechnology Advances* 27:1015 (2009); Karg & Kallio, *Biotechnology Advances* 27:879 (2009); Sharma & Sharma, *Biotechnology Advances* 27:811 (2009)
- ⁵² Rojas-Anaya et al, *Transgenic Research* 18:911 (2009); Cheung et al, *Transgenic Research* 18:943 (2009); Vézina et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:442 (2009); Joensuu et al, *Transgenic Research* 18:685 (2009); Floss et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:593 (2009); Rigano et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:577 (2009); Villani et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:59 (2009); Usuda et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:87 (2009); Conley et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:183 (2009); Regnard et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:1 (2009)
- ⁵³ Mori et al, *The Journal of Biological Chemistry* 280:9345 (2005); Emau et al, *Journal of Medical Primatology* 36:244 (2007)

-
- ⁵⁴ O'Keefe et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 106:6099 (2009); News, Nature doi:10.1038/news.2009.208 (mars 2009)
- ⁵⁵ Lindh et al, Protein Expression and Purification 66:46 (2009)
- ⁵⁶ Ingrid Lindh, Licentiate Thesis Life Science 7, Örebro University (2009)
- ⁵⁷ Anterola et al, Transgenic Research 18:655 (2009)
- ⁵⁸ Runguphan & O'Connor, Nature Chemical Biology 5:151 (2009); Leonard et al, Perspectives, Nature Chemical Biology 5:292 (2009)
- ⁵⁹ Sveriges veterinärmedicinska anstalt (<http://www.sva.se>)
- ⁶⁰ Mikschofsky et al, Plant Biotechnology Journal 7:537 (2009); Checkbiotech (www.checkbiotech.org) October 29 (2009)
- ⁶¹ Nature Biotechnology 27:874 (2009); News, Nature 460:791 (2009); EFSA (www.efsa.europa.eu/)
- ⁶² Echelard et al, Transgenic Research 18:361 (juni 2009)
- ⁶³ Zhang et al, Transgenic Research 18:445 (juni 2009)
- ⁶⁴ Kuroiwa et al, Nature Biotechnology 27:173 (februari 2009)
- ⁶⁵ Novozymes (www.novozymes.com), About us, Pressroom, News 09-02-24
- ⁶⁶ Novozymes (www.novozymes.com), About us, Pressroom, News 09-12-04
- ⁶⁷ Martinez et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 106: 1954 (februari 2009)
- ⁶⁸ Heinzelman et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 106:5610 (april 2009); Lin et al, Applied Microbiology and Biotechnology 82:671 (mars 2009); Nakazawa et al, Applied Microbiology and Biotechnology 83:597 (juni 2009)
- ⁶⁹ Madhavan et al, Applied Microbiology and Biotechnology 82:1037 (2009); Runquist et al, Applied Microbiology and Biotechnology 82:123 (2009); Chen et al, Biotechnology Advances 27:593 (2009); Matsushika et al, Applied and Environmental Microbiology 75:3818 (juni 2009); Bettiga et al, Microbial Cell Factories 8:40 (2009)
- ⁷⁰ News, Nature Biotechnology 27:107 (februari 2009)
- ⁷¹ Grabber et al, Biomacromolecules 9:2510 (2009)
- ⁷² Hallenbeck & Ghosh, Trends in Biotechnology 27:287 (maj 2009)
- ⁷³ Waks & Silver, Applied and Environmental Microbiology 75:1867 (april 2009)
- ⁷⁴ Akhtar & Jones, Metabolic Engineering 11:139 (maj 2009)
- ⁷⁵ News feature, Nature Biotechnology 27:15 (januari 2009)
- ⁷⁶ News, Nature Biotechnology 27:586 (juli 2009)
- ⁷⁷ News in brief, Nature 460:449 (juli 2009); News of the week, Science 325:379 (juli 2009)
- ⁷⁸ News Focus, Science 325:1201 (september 2009)
- ⁷⁹ Atsumi et al. Nature Biotechnology 27:1177 (2009)
- ⁸⁰ Cereplast (www.cereplast.com), News 2009-04-06, 2009-05-06 och 2009-03-09
- ⁸¹ News, Industrial Biotechnology 5:193 (december 2009)
- ⁸² Genencor (<http://www.genencor.com>), News, 2009-12-02
- ⁸³ Tang et al, Applied and Environmental Microbiology 75:1628 (mars 2009)
- ⁸⁴ Verhoef et al, Applied and Environmental Microbiology 75:931 (februari 2009)
- ⁸⁵ Inaba et al, Applied Microbiology and Biotechnology 83:859 (juli 2009)

-
- ⁸⁶ Qian et al, *Biotechnology and Bioengineering* 104:651 (november 2009)
- ⁸⁷ News, *Industrial Biotechnology* 5:194 (december 2009)
- ⁸⁸ Harada et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 81:915 (januari 2009)
- ⁸⁹ Chung et al, *Applied Genetics and Molecular Biotechnology* 83:513 (juni 2009); Wei et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 82:703 (mars 2009)
- ⁹⁰ Moon et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:589 (februari 2009)
- ⁹¹ Lee et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:2423 (april 2009)
- ⁹² Anthony et al, *Metabolic Engineering* 11:13 (januari 2009)
- ⁹³ Trantas et al, *Metabolic Engineering* 11:355 (november 2009)
- ⁹⁴ Mao et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 84:63 (augusti 2009)
- ⁹⁵ Nguyen & Nevoigt, *Metabolic Engineering* 11:335 (november 2009)
- ⁹⁶ Ohto et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 82:793 (april 2009)
- ⁹⁷ Eskelin et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:657 (2009)
- ⁹⁸ *Industrial Biotechnology* 5:131 (september 2009); Novozymes (www.novozymes.com), About us, pressroom, news 09-06-25
- ⁹⁹ Genencor (www.genencor.com), News 2009-02-16 & 2009-03-03
- ¹⁰⁰ Nordblad et al, *Industrial Biotechnology* 5:110 (juni 2009)
- ¹⁰¹ News, *Nature Biotechnology* 27:1069 (2009); Checkbiotech (www.checkbiotech.org) November 18 (2009); Florigene (www.florigene.com)
- ¹⁰² Lartigue et al, *Science* 325:1693 (september 2009)
- ¹⁰³ Wu et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 82:731 (mars 2009)
- ¹⁰⁴ Li & Wu, *Applied Microbiology and Biotechnology* 82:749 (mars 2009)
- ¹⁰⁵ Fiorentino et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 82:67 (februari 2009)
- ¹⁰⁶ Gvakharia et al, *Applied Microbiology Biotechnology* 82:1179 (2009)
- ¹⁰⁷ Ellis et al, *Nature Biotechnology* 27:465 (maj 2009)
- ¹⁰⁸ Schübbe et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:4835 (juli 2009); Nakazawa et al, *Genome Research* 19:1801 (oktober 2009); Jogler et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:3972 (juni 2009)
- ¹⁰⁹ deGroot et al, *PLoS Genetics* 5(3): e1000434. (mars 2009)
- ¹¹⁰ Henkell & Maurer, *Nature Biotechnology* 27:1095 (december 2009)
- ¹¹¹ Carr & Church, *Nature Biotechnology* 27:1151 (december 2009)
- ¹¹² Dietz et al, *Science* 325:725 (augusti 2009)
- ¹¹³ Douglas et al, *Nature* 459: 414 (maj 2009)
- ¹¹⁴ Ke et al, *Nano Letters* 9:2445 (juni 2009)
- ¹¹⁵ Andersen et al, *Nature* 459:73 (maj 2009)
- ¹¹⁶ Omabegho et al, *Science* 324:67 (april 2009)
- ¹¹⁷ Tu et al, *Nature* 460:250 (juli 2009).
- ¹¹⁸ Clark et al, *Nature Chemical Biology* 5:647 (september 2009)
- ¹¹⁹ Gartner & Bertozzi, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106: 4604 (mars 2009)
- ¹²⁰ Modi et al, *Nature Nanotechnology* 4:325 (maj 2009)

-
- ¹²¹ Lee et al, *Science* 324:1051 (maj 2009)
- ¹²² Ma et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:6812 (november 2009)
- ¹²³ Barabote et al, *Genome Research* 19:1033 (2009)
- ¹²⁴ Ravin et al, *The Journal of Bacteriology* 191:2371 (april 2009)
- ¹²⁵ Uchiyama & Miyazaki, *Current Opinion in Biotechnology* 20:616 (december 2009)
- ¹²⁶ News feature, *Nature Biotechnology* 27:690 (2009)
- ¹²⁷ Jeon et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 81:865 (januari 2009); Kim et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:257 (januari 2009); Heath et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:4657 (juli 2009)
- ¹²⁸ Sul et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:5501 (september 2009)
- ¹²⁹ Sanapareddy et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:1688 (mars 2009)
- ¹³⁰ Waschowitz et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:2506 (april 2009)
- ¹³¹ Tyo et al, *Nature Biotechnology* 27:760 (augusti 2009)
- ¹³² Wang et al, *Nature* 460:894 (augusti 2009)
- ¹³³ News feature, *Nature Biotechnology* 27:1074 (2009)
- ¹³⁴ Kudla et al, *Science* 324:255 (2009)
- ¹³⁵ Welch et al, *PLoS One* 4, e7002 (2009)
- ¹³⁶ Yoon et al, *Applied Microbiology and Biotechnology* 82:691 (mars 2009)
- ¹³⁷ Panagiotou et al, *Metabolic Engineering* 11:31 (januari 2009); Hofmann et al, *Metabolic Engineering* 11:8 (januari 2009)
- ¹³⁸ Sangamo BioScience (<http://sangamo.com>)
- ¹³⁹ Dow AgroScience (www.dowagro.com)
- ¹⁴⁰ Shukla et al, *Nature* 459:437 (2009)
- ¹⁴¹ Hockemeyer et al, *Nature Biotechnology* 27:851 (2009); Rémy et al, *Transgenic Research* DOI 10.1007/s11248-009-9323-7 (2009); Geurts et al, *Science* 325:433 (2009)
- ¹⁴² Gao et al, *The Plant Journal* 61:176 (2009); Grizot et al, *Nucleic Acid Research* 37:5405 (2009)
- ¹⁴³ Precision BioScience (www.precisionbioscience.com); Bayer CropScience (www.bayercropscience.com)
- ¹⁴⁴ Fire et al, *Nature* 39:806 (1998)
- ¹⁴⁵ Waterhouse et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 95:13959 (1998).
- ¹⁴⁶ Gallo & Sayre, *Current Opinion in Biotechnology* 20:191 (2009)
- ¹⁴⁷ Auer & Fredrick, *Trends in Biotechnology* 27:644 (2009)
- ¹⁴⁸ COGEM Reports: Should EU legislation be updated? Scientific developments throw new light on the process and product approaches (2009); New techniques in plant biotechnology (2006)
- ¹⁴⁹ Cibus (www.cibus.com); *Environmental Biosafety Research* DOI 10.1051/ebr/2009007 (2009)
- ¹⁵⁰ Gao et al, *The Plant Journal* 61:176 (2009)
- ¹⁵¹ Townsend et al, *Nature* 459:442 (2009); *Nature Biotechnology*, Research highlights 27:546 (2009); News & views, *Nature* 459:337; Hockemeyer et al, *Nature Biotechnology* 27:851 (2009); Rémy et al, *Transgenic Research* DOI 10.1007/s11248-009-9323-7 (2009); Geurts et al, *Science* 325:433 (2009)
- ¹⁵² de Pater et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:821 (2009); Shukla et al, *Nature* 459:437 (2009)
- ¹⁵³ Dirks et al, *Plant Biotechnology Journal* 7:837 (2009)

-
- ¹⁵⁴ International service for the Aquisition of Agri-Biotech Applications (www.isaaa.org); Bt cotton in India: A status report (www.apaari.org/wp-content/uploads/2009/10/bt-cotton-2nd-edition.pdf)
- ¹⁵⁵ News, Nature doi:10.1038/news.2009.364 (2009); Ricroch et al, Transgenic Research 19:1 (2009)
- ¹⁵⁶ Jordbruksverket (www.jordbruksverket.se)
- ¹⁵⁷ Chen et al, Transgenic Research doi:10.1007/s11248-007-9138-3 (2007); Genteknikens utveckling 2007 (www.genteknik.se)
- ¹⁵⁸ International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications (www.isaaa.org)
- ¹⁵⁹ News, Nature Medicine 15:124 (2009)
- ¹⁶⁰ Hutter et al, The New England Journal of Medicine 360:692 (februari 2009)
- ¹⁶¹ News, Nature Biotechnology 27:1066 (2009)
- ¹⁶² News, Nature 458:131 (mars 2009)
- ¹⁶³ Dervieux et al, Pharmacogenetics and Genomics 19:935 (november 2009)
- ¹⁶⁴ Hsiao et al, Pharmacogenetics and Genomics, 19:730 (september 2009)
- ¹⁶⁵ Ge et al, Nature 461:399 (september 2009); Suppiah et al, Nature Genetics 41:1100 (oktober 2009); Tanaka et al, Nature Genetics 41:1105 (oktober 2009)
- ¹⁶⁶ Daly et al, Nature Genetics 41:816 (juli 2009)
- ¹⁶⁷ Scott et al, Nature 459:1085 (juni 2009)
- ¹⁶⁸ Omidvar et al, Pharmacogenetics and Genomics 19:45 (januari 2009)
- ¹⁶⁹ Doehring et al, Pharmacogenetics and Genomics 19:407 (juni2009)
- ¹⁷⁰ Decodeme (www.decodeme.com); Navigenics (www.navigenics.com); 23andme (www.23andme.com); dna-guide (www.dna-guide.com)
- ¹⁷¹ Ng et al, Nature 461:724 (oktober 2009)
- ¹⁷² Lee et al, Policy Forum, Science 325:38 (juli 2009)
- ¹⁷³ New Scientist, 25 mars 2009
- ¹⁷⁴ Alec Jeffrey, citerad i News of the week, Science 326: 30 (oktober 2009); Editorial, Nature 461: 697 (oktober 2009)
- ¹⁷⁵ Vetenskapsradions veckomagasinet fredagen den 3 april 2009, kl. 13:20
- ¹⁷⁶ News Focus, Science 323:1006 (februari 2009)
- ¹⁷⁷ De Medici et al, Applied and Environmental Microbiology 75:6457 (oktober 2009)
- ¹⁷⁸ Delgado-Viscogliosi et al, Applied and Environmental Microbiology 75:3502 (juni 2009)
- ¹⁷⁹ Mieszkin et al, Applied and Environmental Microbiology 75:3045 (maj 2009)
- ¹⁸⁰ Kobayashi et al, Applied and Environmental Microbiology 75:292 (januari 2009)
- ¹⁸¹ Kozak et al, Applied and Environmental Microbiology 75:559 (februari 2009)
- ¹⁸² Verheyen et al, Applied and Environmental Microbiology 75:2798 (maj 2009)
- ¹⁸³ Pu et al, Applied and Environmental Microbiology 75:265 (januari 2009)
- ¹⁸⁴ Editorial, Nature Biotechnology 27:487 (juni 2009); News, Nature 457:369 (januari 2009)
- ¹⁸⁵ News focus, Science 323:1004 (februari 2009)
- ¹⁸⁶ Huys et al, Nature Biotechnology 27:903 (oktober 2009)
- ¹⁸⁷ Commentary, Nature 458:407 (mars 2009)
- ¹⁸⁸ News, Nature Biotechnology 27:8 (januari 2009)

-
- ¹⁸⁹ Wang, *Nature Biotechnology* 27:1125 (december 2009)
- ¹⁹⁰ Cook-Deegan & Rai, *Nature Biotechnology* 27:122 (februari 2009); *News of the week, Science* 323:452 (januari 2009)
- ¹⁹¹ News, *Nature* 461:1187 (oktober 2009)
- ¹⁹² News, *Nature* 461:1187 (oktober 2009)
- ¹⁹³ Aiuti et al, *New England Journal of Medicine* 360:447 (januari 2009)
- ¹⁹⁴ Mitsuyasu et al, *Nature Medicine* 15:285 (mars 2009)
- ¹⁹⁵ Patel et al, *Molecular Therapy* (2009) 17: 1292 (juli 2009)
- ¹⁹⁶ *News of the week, Science* 326:1468 (december 2009)
- ¹⁹⁷ Cartier et al, *Science* 326:818 (november 2009)
- ¹⁹⁸ Glorioso & Fink, *Molecular Therapy* 17:13 (januari 2009); Wolfe et al, *Gene Therapy* 16:455 (april 2009)
- ¹⁹⁹ Mu et al, *Molecular Therapy* 17:1093 (juni 2009)
- ²⁰⁰ Liu et al, *Molecular Therapy* 17:373 (2009)
- ²⁰¹ Liu et al, *Nature* 457:87 (januari 2009)
- ²⁰² Johnson et al, *Nature Medicine* 15:901 (augusti 2009)
- ²⁰³ Ferraro et al, *Molecular Therapy* 17:651 (april 2009)
- ²⁰⁴ Thomas-Virnig et al, *Molecular Therapy* 17:562 (mars 2009)
- ²⁰⁵ Cirelli et al, *Gene Therapy* 16:426 (mars 2009)
- ²⁰⁶ Jarraya et al, *Science Translation Medicine* 1: p. 2ra4 (oktober 2009)
- ²⁰⁷ Higuchi et al, *Molecular Therapy* 17:262 (februari 2009)
- ²⁰⁸ Cao et al, *Nature Medicine* 15:447 (maj 2009)
- ²⁰⁹ Tachibana et al, *Nature* 461:367 (september 2009)
- ²¹⁰ Li et al, *Cloning and Stem Cells* 11:39 (mars 2009)
- ²¹¹ Chung et al, *Cloning and Stem Cells* 11:213 (juni 2009)
- ²¹² Eminli et al, *Nature Genetics* 41: 68 (2009)
- ²¹³ Giorgetti et al, *Cell Stem Cell* 5: 353 (oktober 2009); Haase et al, *Cell Stem Cell* 5:434 (oktober 2009); Li et al, *Human Molecular Genetics* 18:4340 (november 2009)
- ²¹⁴ Bass et al, *Nature Genetics* 41:1238 (oktober 2009)
- ²¹⁵ Judson et al, *Nature Biotechnology* 27:459 (maj 2009)
- ²¹⁶ Li et al, *Stem Cells* 27:2992 (december 2009); Ichida et al, *Cell Stem Cell*:491 (november 2009)
- ²¹⁷ Kim et al, *Nature* 461:649 (oktober 2009)
- ²¹⁸ Zhou et al, *Cell Stem Cell* 4:381 (maj 2009); Kim et al, *Cell Stem Cell* 4:472 (juni 2009)
- ²¹⁹ Yu et al, *Science* 324:797 (maj 2009); Zhou & Fred, *Stem Cells* 27:2667 (november 2009)
- ²²⁰ Voljten et al, *Nature* 458:766 (april 2009); Kaji et al, *Nature* 458:771 (april 2009)
- ²²¹ Soldner et al, *Cell* 136:964 (mars 2009)
- ²²² Karumbayaram et al, *Stem Cells* 27:806 (april 2009)
- ²²³ Chambers et al, *Nature Biotechnology* 27:275 (mars 2009)
- ²²⁴ Meyer et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:16698 (september 2009); Buchholz et al, *Stem Cells* 27:2427 (oktober 2009); Idelson et al, *Cell Stem Cell* 5:396 (oktober 2009)

-
- ²²⁵ Chen et al, *Stem Cells* 27:1196 (maj 2009)
- ²²⁶ Hockemeyern et al, *Nature Biotechnology* 27:851 (2009); Lacoste et al, *Cell Stem Cell* 5:332 (september 2009); Zou et al, *Cell Stem Cell* 5:97 (juli 2009)
- ²²⁷ News of the week, *Science* 323: 568 (januari 2009); News, *Nature* 457:516 (januari 2009); News, *Nature Biotechnology* 27:213 (2009)
- ²²⁸ News, *Nature Biotechnology* 27:877 (oktober 2009)
- ²²⁹ Lu et al, *Stem Cells* 27:2126 (september 2009)
- ²³⁰ Advanced Cell Technology (www.advancedcell.com), press-releases 11/20/2009
- ²³¹ Acharya et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:19150 (november 2009)
- ²³² Lin et al, *Cell Stem Cell* 5:461 (november 2009)
- ²³³ Patents, *Nature Biotechnology* 27:338 (april 2009)
- ²³⁴ News, *Nature* 459:620 (juni 2009)
- ²³⁵ Zhao et al, *Nature* 461:86 (september 2009); Kang et al, *Cell Stem Cell* 5:135 (augusti 2009); Boland et al, *Nature* 461:91 (september 2009)
- ²³⁶ Correspondence, *Nature* 461:341 (september 2009)
- ²³⁷ Zaruba et al, *Cell Stem Cell* 4:313 (april 2009)
- ²³⁸ Wang et al, *Stem Cells* 27:3021 (december 2009)
- ²³⁹ Lee et al, *Cell Stem Cell* 5:54 (juli 2009)
- ²⁴⁰ Franceschini et al, *Stem Cells* 27:825 (april 2009)
- ²⁴¹ Bible et al, *Biomaterials* 30:2985 (juni 2009)
- ²⁴² Kang et al, *Stem Cells* 27:1999 (augusti 2009)
- ²⁴³ Kajimura et al, *Nature* 460:1154 (augusti 2009)
- ²⁴⁴ News, *Nature*, 457:941 (februari 2009); Amariglio et al. *PLoS Medicine* 6: e1000029 (juni 2009)
- ²⁴⁵ News feature, *Nature Biotechnology* 27:790 (2009)
- ²⁴⁶ *ibid*
- ²⁴⁷ News, *Nature* 459:146 (maj 2009)
- ²⁴⁸ News briefing, *Nature* 461:574 (2009)
- ²⁴⁹ Tobi et al, *Human Molecular Genetics* 18:404 (november 2009)
- ²⁵⁰ Murgatroyd et al, *Nature Neuroscience* 12:1559 (november 2009)
- ²⁵¹ McGowan et al, *Nature Neuroscience* 12:342 (mars 2009)
- ²⁵² Pembrey et al, *European Journal of Human Genetics* 14:159 (februari 2006)
- ²⁵³ Dunn et al, *Endocrinology* 150:4999 (november 2009)
- ²⁵⁴ Conrad et al, *Nature* doi:10.1038/nature08516 (2009)
- ²⁵⁵ Auton et al, *Genome Research* 19:795 (maj 2009)
- ²⁵⁶ McEvoy et al, *Genome Research* 19:804 (maj 2009)
- ²⁵⁷ Xing et al, *Genome Research* 19:815 (maj 2009)
- ²⁵⁸ Tishkoff et al, *Science* 324:1035 (maj 2009)
- ²⁵⁹ Lahn & Eisenstein, *Nature* 461:726 (oktober 2009)

-
- ²⁶⁰ Se bland annat Rose, Commentary, *Nature* 457:786 (februari 2009); Ceci & Williams, Commentary, *Nature* 457:788 (februari 2009); Meisenberg, Correspondence, *Nature* 458:145 (mars 2009); Holt, Correspondence, *Nature* 458:145 (mars 2009)
- ²⁶¹ Manolio et al, *Nature* 461:747 (oktober 2009)
- ²⁶² Mark McCarthy, presentation vid "HUGO Symposium on Genomics and Ethics, Law and Society" i Geneve 1-3 november 2009
- ²⁶³ Tönjes et al, *Human Molecular Genetics* 18: 4662 (december 2009); Johansson et al, *Human Molecular Genetics* 18:373 (januari 2009); Estrada et al, *Human Molecular Genetics* 18:3516 (september 2009); Lei et al, *Human Molecular Genetics* 18:1661 (maj 2009)
- ²⁶⁴ Manolio et al, *Nature* 461:747 (oktober 2009)
- ²⁶⁵ Ibid
- ²⁶⁶ News of the week, *Science* 324:448 (april 2009)
- ²⁶⁷ Eid et al, *Science* 323:133 (januari 2009); News, *Nature* 457:768 (februari 2009)
- ²⁶⁸ Drmanac et al, *Science*, Science Express DOI: 10.1126/science.1181498 (2009)
- ²⁶⁹ Se bland annat Ahn et al, *Genome Research* 19:1622 (september 2009); McKernan et al, *Genome Research* 19:1527 (september 2009); Kim et al, *Nature* 460:1011 (augusti 2009); Pushkarev et al, *Nature Biotechnology* 27:847 (september 2009);
- ²⁷⁰ Knome (www.knome.com/home)
- ²⁷¹ Biesecker et al, *Genome Research* 19:1665 (september 2009)
- ²⁷² Mark McCarthy, presentation vid HUGO Symposium on Genomics and Ethics, Law and Society i Geneve 1-3 november 2009
- ²⁷³ The Personal Genome (<http://thepersonalgenome.com>)
- ²⁷⁴ Jeantine Lunshof, presentation vid "HUGO Symposium on Genomics and Ethics, Law and Society" i Geneve 1-3 november 2009
- ²⁷⁵ Homer et al, *PLoS Genetics* 4:e1000167 (augusti 2008)
- ²⁷⁶ P3G Consortium et al; *PLoS Genetics* 5:e1000665 (oktober 2009)
- ²⁷⁷ News briefing, *Nature* 461:16 (september 2009)
- ²⁷⁸ News, *Nature*, 460:788 (augusti 2009)
- ²⁷⁹ Sparman et al, *Stem Cells* 27:1255 (juni 2009)
- ²⁸⁰ Vaags et al, *Stem Cells* 27:329 (februari 2009)
- ²⁸¹ Buehr et al, *Cell* 135:1287 (december 2008); Li et al, *Cell* 135:1299 (december 2008)
- ²⁸² Liao et al, *Cell Stem Cell* 4:11 (januari 2009); Li et al, *Cell Stem Cell* 4:16 (januari 2009)
- ²⁸³ News in brief, *Nature Medicine* 15:714 (juli 2009)
- ²⁸⁴ Zhao et al, *Nature* 461:86 (september 2009); Kang et al, *Cell Stem Cell* 5:135 (augusti 2009); Boland et al, *Nature* 461:91 (september 2009)
- ²⁸⁵ News briefing, *Nature* 461:16 (september 2009)
- ²⁸⁶ Chandrasekharan et al, *Nature Biotechnology* 27:140 (februari 2009)
- ²⁸⁷ Gomez et al, *Cloning and Stem Cells* 11:167 (mars 2009)
- ²⁸⁸ Sasaki et al, *Nature* 459:523 (maj 2009)
- ²⁸⁹ Garten et al, *Science* 325:197 (juli 2009)
- ²⁹⁰ Smith et al, *Nature* 459:1122 (juni 2009)

-
- ²⁹¹ Edison T. Liu, presentation vid “HUGO Symposium on Genomics and Ethics, Law and Society” i Geneve 1-3 november 2009
- ²⁹² Kawashima et al, *Nature* 458:641 (april 2009)
- ²⁹³ Thomas et al, *Nature Genetics* 41:1290 (2009)
- ²⁹⁴ Sessions et al, *Nature* 458:1047 (april 2009)
- ²⁹⁵ Palmenberg, *Science* 324:55 (april 2009)
- ²⁹⁶ Tonkin et al, *PLoS Biology* 7(4): e1000084 (april 2009)
- ²⁹⁷ De Koning-Ward et al, *Nature* 459:945 (juni 2009)
- ²⁹⁸ Wondji et al, *Genome Research* 19:452 (mars 2009); Pearce et al, *PLoS Medicine* 6(4): e1000055 (april 2009)
- ²⁹⁹ Sikora et al, *Human Molecular Genetics* 2009 18: 3136 (augusti 2009)
- ³⁰⁰ The Schistosoma Japonicum Genome Sequencing and Functional Analysis Consortium, *Nature* 460:345 (juli 2009)
- ³⁰¹ Stallings et al, *Cell* 138:146 (juli 2009)
- ³⁰² Thuong et al, *PLoS Pathogens* 4:e1000229 (2008)
- ³⁰³ Sommer et al, *Science* 325:1128 (augusti 2009)
- ³⁰⁴ Schipper et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:224 (januari 2009)
- ³⁰⁵ Yamaichi et al, *PLoS Pathogens* 5(11):e1000663 (november 2009)
- ³⁰⁶ News, *Nature* doi:10.1038/news.2009.1065 (2009)
- ³⁰⁷ Lando et al, *PLoS Genetics* 5(11):e1000719 (november 2009)
- ³⁰⁸ Scott et al, *Nature* 459:1085 (juni 2009)
- ³⁰⁹ Bos et al, *Nature* 459:1005 (juni 2009)
- ³¹⁰ Bossuyt et al, *PLoS Biology* 7(2):e1000039 (februari 2009)
- ³¹¹ Medina et al, *Human Molecular Genetics* 18:1343 (april 2009)
- ³¹² Chen et al, *Pharmacogenetics and Genomics* 19:25 (januari 2009); Wang et al, *Cancer* 115:595 (februari 2009)
- ³¹³ Zheng, *Nature Genetics* 41:324 (mars 2009); Ahmed et al, *Nature Genetics* 41:585 (maj 2009); Thomas et al, *Nature Genetics* 41:579 (maj 2009)
- ³¹⁴ Yeager et al, *Nature Genetics* 41:1055 (oktober 2009); Olama et al, *Nature Genetics* 41:1058 (oktober 2009); Eeles et al, *Nature Genetics* 41:1116 (2009); Gudmundsson et al, *Nature Genetics* 41:1122 (oktober 2009)
- ³¹⁵ Song et al, *Nature Genetics* 41:996 (september 2009)
- ³¹⁶ Stacey et al, *Nature Genetics* 41:909 (augusti 2009)
- ³¹⁷ Bishop et al, *Nature Genetics* 41:920 (augusti 2009)
- ³¹⁸ Gudmundsson et al, *Nature Genetics* 41:460 (april 2009); Landa et al, *PLoS Genetics* 5: e1000637 (september 2009).
- ³¹⁹ Wu et al, *Nature Genetics* 41:991 (2009)
- ³²⁰ Shete et al, *Nature Genetics* 41:899 (augusti 2009); Wrensch et al, *Nature Genetics* 41:905 (augusti 2009)
- ³²¹ Skibola et al, *Nature Genetics* 41:873 (augusti 2009)
- ³²² Rapley et al, *Nature Genetics* 41:807 (juli 2009)
- ³²³ Capasso et al, *Nature Genetics* 41:718 (juni 2009)

-
- ³²⁴ Wallingford et al, *The Journal of Clinical Investigation* 119:2291 (augusti 2009)
- ³²⁵ Bartz et al, *Cell Metabolism* 10:63 (juli 2009)
- ³²⁶ Sabatti et al, *Nature Genetics* 41:35 (januari 2009); Aulchenko et al, *Nature Genetics* 41:47 (januari 2009); Kathiresan et al, *Nature Genetics* 41:56 (januari 2009); Meyre et al, *Nature Genetics* 41:157 (februari 2009); Thorleifsson et al, *Nature Genetics* 41:18 (januari 2009); Willer et al, *Nature Genetics* 41:25 (januari 2009); Lindgren et al, *PLoS Genetics* 5:e1000508 (juni 2009); Heard-Costa et al, *PLoS Genetics* 5:e1000539 (juni 2009)
- ³²⁷ Wardle et al, *International Journal of Obesity* 33:42 (2009)
- ³²⁸ News and Views, *Nature Genetics* 41:139 (februari 2009)
- ³²⁹ Chasman et al, *PLoS Genetics* 5:e1000730 (november 2009)
- ³³⁰ Tanaka et al. (2009) *PLoS Genetics* 5(1):e1000338 (januari 2009)
- ³³¹ Pollin et al, *Science* 322:1702 (december 2008)
- ³³² Rung et al, *Nature Genetics* 41:1110 (oktober 2009); Prokopenko et al, *Nature Genetics* 41:77 (januari 2009); Lyssenko et al, *Nature Genetics* 41:82 (januari 2009); Bouatia-Naji, *Nature Genetics* 41:89 (januari 2009)
- ³³³ Adeyemo et al, *PLoS Genetics* 5:e1000564. (juli 2009); Org et al, *Human Molecular Genetics* 18:2288 (juni 2009); Levy et al, *Nature Genetics* 41:677 (juni 2009); Newton-Cheh et al, *Nature Genetics* 41:666 (juni 2009)
- ³³⁴ Ikram et al, *New England Journal of Medicine* 360:1718 (april 2009)
- ³³⁵ Ozaki et al, *Nature Genetics* 41:329 (2009); Trégouët et al, *Nature Genetics* 41:283 (mars 2009); Erdmann et al, *Nature Genetics* 41:280 (mars 2009); Dhandapany et al, *Nature Genetics* 41:187 (februari 2009); Gudbjartsson et al, *Nature Genetics* 41:876 (augusti 2009); Benjamin et al, *Nature Genetics* 41:879 (augusti 2009)
- ³³⁶ Dhandapany et al, *Nature Genetics* 41:187 (februari 2009)
- ³³⁷ Stefansson et al, *Nature* 460:744 (augusti 2009); The International Schizophrenia Consortium, *Nature* 460:748 (augusti 2009); Labrie et al, *Human Molecular Genetics* 18:3227 (september 2009); Huffaker et al, *Nature Medicine* 15:509 (maj 2009); Shi et al, *Nature* 460:753 (augusti 2009)
- ³³⁸ Kirov et al, *Human Molecular Genetics* 18:1497 (april 2009)
- ³³⁹ Need et al, *PLoS Genetics* 5(2):e1000373 (februari 2009)
- ³⁴⁰ Rujesco et al, *Human Molecular Genetics* 18:988 (mars 2009)
- ³⁴¹ Shinawi et al, *Nature Genetics* 41:1269 (november 2009)
- ³⁴² Harold et al, *Nature Genetics* 41:1088 (oktober 2009); Lambert et al, *Nature Genetics* 41:1094 (oktober 2009); Carrasquillo et al, *Nature Genetics* 41:192 (februari 2009)
- ³⁴³ Satake et al, *Nature Genetics* 41:1303 (december 2009)
- ³⁴⁴ Kwiatkowski et al, *Science* 323:1205 (februari 2009); Vance et al, *Science* 323:1208 (februari 2009); Sabatelli et al, *Human Molecular Genetics* 18:3997 (oktober 2009); Van Es et al, *Nature Genetics* 41:1083 (oktober 2009)
- ³⁴⁵ Clapcote et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:14085 (augusti 2009)
- ³⁴⁶ Kragh et al, *Transgenic Research* 18:545 (augusti 2009)
- ³⁴⁷ Corl et al, *Cell* 137:949 (maj 2009)
- ³⁴⁸ Kraschewski et al, *Pharmacogenetics and Genomics* 19:513 (juli 2009)
- ³⁴⁹ Freathy et al, *Human Molecular Genetics* 18:2922 (augusti 2009)
- ³⁵⁰ Zhu et al, *Human Molecular Genetics* 2009 18:2053 (juni 2009); Pillai et al, *PLoS Genetics* 5:e1000421 (mars 2009)

-
- ³⁵¹ Rivadeneira et al, *Nature Genetics* 41:1199 (november 2009); Styrkarsdottir et al, *Nature Genetics* 41:15 (januari 2009); Timpson et al, *Human Molecular Genetics* 18:1510 (april 2009); Thorleifsson et al, *Nature Genetics* 41:926 (augusti 2009)
- ³⁵² Thorleifsson et al, *Nature Genetics* 41:926 (augusti 2009)
- ³⁵³ Raychaudhuri et al, *Nature Genetics* 41:1313 (2009); Gregersen et al, *Nature Genetics* 41:820 (juli 2009); Barton et al, *Human Molecular Genetics* 18:2518 (juli 2009); Mahdi et al, *Nature Genetics* 41:1319 (december 2009)
- ³⁵⁴ Mahdi et al, *Nature Genetics* 41:1319 (december 2009)
- ³⁵⁵ Barrett et al, *Nature Genetics* 41:703 (juni 2009)
- ³⁵⁶ Imielinski et al, *Nature Genetics* 41:1335 (december 2009); The UK IBD Genetics Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium, *Nature Genetics* 41:1330 (december 2009); Asano et al, *Nature Genetics* 41:1325 (december 2009); Silverberg et al, *Nature Genetics* 41:216 (februari 2009); Villani et al, *Nature Genetics* 41:71 (januari 2009)
- ³⁵⁷ Kallio et al, *Human Molecular Genetics* 18:1670 (maj 2009); Jagodic et al, *Science Translational Medicine* 1: 10ra21 (december 2009); Baranzini et al, *Human Molecular Genetics* 18:767 (februari 2009); The Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene), *Nature Genetics* 41:824 (juli 2009); De Jager et al, *Nature Genetics* 41:776 (juli 2009)
- ³⁵⁸ Han et al, *Nature Genetics* 41:1234 (november 2009); Barcellos et al, *PLoS Genetics* 5:e1000696 (oktober 2009)
- ³⁵⁹ Feng et al, *PLoS Genetics* 5:e1000606 (augusti 2009); Nair et al, *Nature Genetics* 41:199 (februari 2009); Zhang et al, *Nature Genetics* 41:205 (februari 2009); de Cid et al, *Nature Genetics* 41:211 (februari 2009)
- ³⁶⁰ Lewis et al, *Nature Genetics* 41:614 (maj 2009); Mencia et al, *Nature Genetics* 41:609 (maj 2009)
- ³⁶¹ Friedman et al, *Human Molecular Genetics* 18:785 (februari 2009)
- ³⁶² Köttgen et al, *Nature Genetics* 41:712 (juni 2009)
- ³⁶³ Hallmayer et al, *Nature Genetics* 41:708 (juni 2009)
- ³⁶⁴ Matsuo et al, *Science Translational Medicine* 1: 5ra11 (november 2009)
- ³⁶⁵ Pannike et al, *Nature Genetics* 41:101 (januari 2009)
- ³⁶⁶ Kankainen et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:17193 (oktober 2009)
- ³⁶⁷ Gullo et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:2585 (april 2009)
- ³⁶⁸ Liti et al, *Nature* 458:337 (mars 2009)
- ³⁶⁹ Rossouw & Bauer, *Applied Microbiology and Biotechnology* 84:937 (oktober 2009); Rossouw et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:6600 (oktober 2009)
- ³⁷⁰ Schnable et al, *Science* 326:1112 (2009)
- ³⁷¹ Vielle-Calzada et al, *Science* 326:1078 (2009)
- ³⁷² Gore et al, *Science* 326:1115 (2009)
- ³⁷³ Yang & Bennetzen, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:19922 (2009)
- ³⁷⁴ Penning et al, *Plant Physiology* 151:1703 (2009)
- ³⁷⁵ Swanson-Wagner et al, *Science* 326:1071 (2009)
- ³⁷⁶ Victoria Walbot, *PLoS Genetics* 5(11):e1000723 (2009); Wei et al, *PLoS Genetics* 5(11):e1000715 (2009); Zhang et al, *PLoS Genetics* 5(11):e1000716 (2009); Wei et al, *PLoS Genetics* 5(11):e1000728 (2009); Zhou et al, *PLoS Genetics* 5(11):e1000711 (2009); Springer et al, *PLoS Genet* 5(11):e1000734 (2009); Soderlund et al, *PLoS Genetics* 5(11):e1000740 (2009); Jia et al, *PLoS Genetics* 5(11):e1000737 (2009); Liu et al, *PLoS Genetics*

5(11):e1000733 (2009); Baucom et al, PLoS Genetics 5(11):e1000732 (2009); Wolfgruber et al, PLoS Genetics 5(11):e1000743 (2009)

³⁷⁷ Feuillet & Eversole, Perspectives, Science 326:1071 (2009)

³⁷⁸ Editorial, Nature Genetics 41:1259 (2009); Huang et al, Nature Genetics 41:1275 (2009)

³⁷⁹ Paterson et al Nature, 457:551 (2009); Checkbiotech (www.checkbiotech.org) March 26 (2009)

³⁸⁰ Checkbiotech (www.checkbiotech.org), November 16 (2009)

³⁸¹ Checkbiotech (www.checkbiotech.org), October 9 (2009)

³⁸² Checkbiotech (www.checkbiotech.org), September 25 (2009); Carvalho et al, Plant Science 174:613 (2008)

³⁸³ Checkbiotech (www.checkbiotech.org), November 16 (2009)

³⁸⁴ Kumar & Wigge, Cell 140:136 (2009)

³⁸⁵ Checkbiotech (www.checkbiotech.org) November 3 (2009)

³⁸⁶ d'Erfurth et al, PLoS Biology 7(6):e1000124 (2009)

³⁸⁷ Adamski et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 106:20115 (2009)

³⁸⁸ The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium et al, Science 324:522 (april 2009)

³⁸⁹ The Bovine HapMap Consortium, Science 324: 528 (april 2009)

³⁹⁰ Wade et al, Science 326:865 (november 2009)

³⁹¹ Lau et al, Molecular Biology and Evolution 26:199 (2009)

³⁹² Holden et al, PLoS Pathogens 5(3): e1000346 (mars 2009)

³⁹³ Nishimura et al, Nature Medicine 15:794 (juli 2009), Yamayoshi et al, Nature Medicine 15:798 (juli 2009)

³⁹⁴ Xia et al, Science 326: 433 (oktober 2009)

³⁹⁵ Cornman et al, PLoS Pathogens 5(6):e1000466 (juni 2009)

³⁹⁶ United States Department of Agriculture (www.ars.usda.gov)

³⁹⁷ Norges forskningsråd (www.forskningsradet.no), Nyheter 30.10.2009

³⁹⁸ Fang et al, PLoS Genetics 5(1):e1000341 (januari 2009)

³⁹⁹ Chessa et al, Science 324:532 (april 2009)

⁴⁰⁰ Scupham et al, Applied and Environmental Microbiology 75:3564 (juni 2009)

⁴⁰¹ Pang et al, Molecular Biology and Evolution 26:2849 (2009)

⁴⁰² Cadieu et al, Science 326:150 (oktober 2009)

⁴⁰³ Parker et al, Science 325:995 (augusti 2009)

⁴⁰⁴ Lei et al, Nature Biotechnology 27:36 (januari 2009)

⁴⁰⁵ Noonan, Nature Biotechnology 27:504 (juni 2009)

⁴⁰⁶ Lei & Wright, Nature Biotechnology 27:505 (juni 2009)

⁴⁰⁷ Enard et al, Cell 137:961 (maj 2009)

⁴⁰⁸ Li et al, Human Molecular Genetics 18: 4897 (december 2009)

⁴⁰⁹ Selman et al, Science 326:140 (oktober 2009)

⁴¹⁰ Chandrashekar et al, Science 326:443 (oktober 2009)

⁴¹¹ Zhang et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 105:20930 (2009)

-
- ⁴¹² He et al, *Science* 325:866 (augusti 2009)
- ⁴¹³ Taranda et al. *PLoS Biology* 7(1):e1000018 (januari 2009)
- ⁴¹⁴ Korb et al, *Science* 324:758 (maj 2009)
- ⁴¹⁵ Guell et al, *Science* 326:1268 (november 2009)
- ⁴¹⁶ Cho et al, *Nature Biotechnology* 27:1043 (november 2009)
- ⁴¹⁷ Reddy et al, *Genome Research* 19:2163 (december 2009)
- ⁴¹⁸ Chen et al, *Genome Research* 19:2172 (december 2009)
- ⁴¹⁹ Huttenhower et al, *Genome Research* 19:1093 (juni 2009)
- ⁴²⁰ The NIH HMP Working Group et al, *Genome Research* 19:2317 (december 2009)
- ⁴²¹ Grice et al, *Science* 324:1190 (maj 2009)
- ⁴²² Costello et al, *Science* 326: 1694 (december 2009)
- ⁴²³ Nasidze et al, *Genome Research* 19:636 (april 2009)
- ⁴²⁴ Turnbaugh et al, *Nature* 457:480 (januari 2009)
- ⁴²⁵ Vartoukian et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:3777 (juni 2009)
- ⁴²⁶ López-Bueno et al, *Science* 326:858 (november 2009)
- ⁴²⁷ Simon et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:7519 (december 2009)
- ⁴²⁸ LeCalvez et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:6415 (oktober 2009)
- ⁴²⁹ Nelson et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:4211 (juni 2009); Moin et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:7461 (december 2009)
- ⁴³⁰ Raina et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:3492 (juni 2009)
- ⁴³¹ Evans et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:2598 (april 2009)
- ⁴³² Walsh et al, *Science* 326:578 (oktober 2009)
- ⁴³³ Gianoulis et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:1374 (februari 2009)
- ⁴³⁴ Miyatake et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:4927 (augusti 2009)
- ⁴³⁵ Yergeau et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:6258 (oktober 2009)
- ⁴³⁶ Berthrong et al, *Applied and Environmental Microbiology* 75:6240 (oktober 2009)
- ⁴³⁷ Hartman et al; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 105:17842 (november 2008)
- ⁴³⁸ Schoch et al, *Systematic Biology* 58:224 (april 2009)
- ⁴³⁹ Vieites et al, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 106:8267-8272 (2009)
- ⁴⁴⁰ News briefing, *Nature* 462:256 (november 2009)
- ⁴⁴¹ Wu et al, *Nature* 462:1056 (december 2009)
- ⁴⁴² Silby et al, *Genome Biology* 10:R51 (2009)
- ⁴⁴³ Moran et al. *Science* 323:379 (januari 2009)
- ⁴⁴⁴ Moustafa et al, *Science* 324:1724 (juni 2009)
- ⁴⁴⁵ Schierwater et al, *PLoS Biology* 7(1): e1000020 (januari 2009)
- ⁴⁴⁶ Gross et al, *PLoS Genetics* 5(1): e1000326 (februari 2009)
- ⁴⁴⁷ Lynch & Wagner, *Evolution* doi:10.1111/j.1558-5646.2009.00790.x (2009)

-
- ⁴⁴⁸ Linnen et al, Science 325:1095 (augusti 2009)
- ⁴⁴⁹ Folch et al, Theriogenology 71:1026 (april 2009)
- ⁴⁵⁰ Briggs et al, Science 325:318 (2009)
- ⁴⁵¹ Wall et al, Molecular Biology and Evolution 26:1823 (augusti 2009)
- ⁴⁵² The HUGO Pan-Asian SNP Consortium, Science 326:1541 (2009)
- ⁴⁵³ Reich et al, Nature 461:489 (september 2009)
- ⁴⁵⁴ Monot et al, Nature Genetics 41:1282 (2009)
- ⁴⁵⁵ Moodley et al, Science 323:527 (januari 2009); Gray et al, Science 323:479 (januari 2009)
- ⁴⁵⁶ Rogaev et al, Science 326:817 (november 2009)