

HAM1

PH 188039/00  
LOT 1643236

4

APE00005  
APE\_CARRIER

300

PH 182085/03  
LOT 1710751

300



# Genetisk modifiering

*De senaste årtiondena har utvecklingen inom genteknikområdet gått med en hastighet som kan jämföras med utvecklingen inom IT, med betydelsefulla tillämpningar inom bland annat växtförädling och medicin.*

**F**örsta gången forskare förde in en isolerad gen i en organisms arvsmassa var 1972. Det var en bakterie som fick sitt DNA modifierat och det väckte upståndelse i forskarvärlden. Det ledde till ett upprop i den vetenskapliga tidskriften Science där en rad forskare föreslog att allt arbete med så kallat rekombinant DNA skulle upphöra till dess riktlinjer var på plats. Riktlinjerna arbetades fram och det hölls tre konferenser mellan åren 1973 och 1975.

Den första produkten från genmodifierade bakterier som lanserades var insulin 1982. Idag produceras en rad läkemedel och andra produkter av genmodifierade mikroorganismer. Ett exempel är enzymet kymosin som kan användas vid tillverkning av ost istället för löpe från kalvmagar. I löpe är det just kymosin som gör att mjölken koagulerar.

Under 1974 lyckades forskare genetiskt modifiera det första djuret, en mus. Drygt 40 år senare godkändes laxen Aqua Advantage som det första genmodifierade djuret att användas som livsmedel, 2015 i USA och 2016 i Kanada. Laxen har modifierats för att växa snabbare.

Figur 1. På bilden syns en stor transgen silverlax (*Oncorhynchus kisutch*) och framför den en liten icke-transgen silverlax som båda är cirka ett år gamla och har vuxit upp i fiskodlingsmiljö. De transgena fiskarna har tagits fram av Robert Devlin vid kanadensiska Fisheries and Oceans, West Vancouver.

Foto: Fredrik Sundström och Mare Löhms

Bilden till vänster är tagen på SNP&SEQ-teknologiplattformen på ScilifeLab i Uppsala där storskalig DNA-sekvensering och genotypning utförs.

## Genmodifiering av växter

Knappt tio år efter att det första djuret modifierats publicerades tre vetenskapliga artiklar där forskare visade att man även kunde modifiera växter. De tre forskargrupperna använde samma metod för att föra in en isolerad gen i växtens arvsmassa, naturens egen genmodifierare, bakterien *Agrobacterium tumefaciens*. Bakterien orsakar krongallsjuka, en sjukdom som yttar sig som tumörartade utväxter på vissa växtarter. Det bakterien gör i naturen är att föra in gener i växtens arvsmassa för tillväxthormon och för ämnen som kallas opiner. Generna för tillväxthormon gör att de celler som bakterien modifierat delar sig okontrollerat och opiner ger bakterierna näring. Genom att genmodifiera växten har bakterien skaffat sig ett eget skafferi. Det forskarna gjorde var att byta ut de gener bakterien förde över till växten mot gener av intresse vid växtförädling och låta bakterien sköta arbetet. Sedan dess har andra tekniker för att modifiera växter utvecklats, men forskare använder fortfarande i stor utsträckning naturens egen genmodifierare.



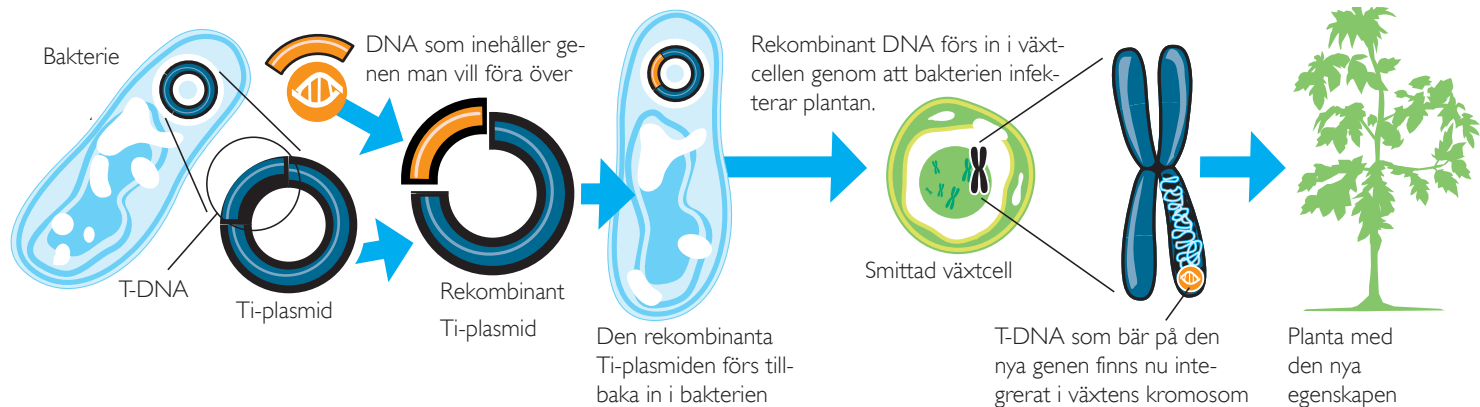
Texten är skriven av

**Marie Nyman**

Kanslichef vid Gentekniknämnden

Hon har disputerat i växtfysiologi vid Uppsala universitet och bedrivit forskning vid Sveriges lantbruksuniversitet, SLU, där hon även var programstudierektor för bioteknologiprogrammet. Sedan 2007 är hon verksam vid Gentekniknämnden.





Figur 2. Den vanligaste metoden för genetisk transformering av växter är att utnyttja jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens* förmåga att överföra DNA. Bakterien har en plasmid som bär på tumörinducerande (Ti) gener som, tillsammans med andra gener, fogas in i DNA:t hos den infekterade växten. Ti-generna kan ersättas av en eller flera gener som förädlaren valt.

Illustration och bildtext från Framtidens mat – om husdjursavel och växtförädling, MISTRA Biotech, SLU. Illustration: Fredrik Saarkoppel

**Marknadsgodkännande** – tillstånd att använda kommersiellt

**Lipoproteinlipasbrist** – en sällsynt sjukdom som bland annat kan ge akut och mycket smärtsam inflammation i bukspottkörteln

Tidslinjen visar exempel på hur gentekniken utvecklats från 1972 till 2017. Årtalen har inte placerats med jämna tidsintervall.

År 1994 godkändes den första växten som livsmedel, en tomat med fördröjd mognad. Sedan dess har arealerna med genmodifierade grödor stadigt ökat, från 1,7 miljoner hektar under 1996 till 190 miljoner hektar 2017. Det är cirka 12 procent av jordens odlingsbara mark.

För att en genetiskt modifierad gröda ska **marknadsgodkännas** inom EU krävs att medlemsstaterna, vid en omröstning, når så kallad kvalificerad majoritet. Det innebär minst 55 procent av medlemsstaterna och minst 65 procent av EU:s befolkning. Medlemsstaterna har inte lyckats nå kvalificerad majoritet varken för ja eller nej sedan 1998, då en fodermjäs med motståndskraft mot bland annat majsmott godkändes för odling. Det är den enda genmodifierade gröda vi odlar inom EU och den odlades 2016 på cirka 130000 hektar, den största delen i Spanien.

## Genterapi

Genetisk modifiering används även inom medicinen i form av bland annat genterapi. Genterapi är en behandlingsform som innebär att en korrekt gen förs in i vissa av patientens celler för att kompensera för motsvarande muterad gen. Det kan liknas vid en transplantation där man överför en gen i stället för ett organ.

De första försöken med genterapi genomfördes 1990. De två patienter som behandlades hade båda en allvarlig immunbristsjukdom, men försöken gav inte de resultat man hoppats på. Nio år senare avled en patient till följd av en genterapi-behandling, vilket var ett stort slag mot hela genterapiområdet.

De senaste åren har dock genterapin fått ett uppsving. En rad kliniska försök har genomförts med lyckade resultat och under 2017 godkände USA den första genterapin i landet. Det är en behandling avsedd för patienter med en grupp ögonsjukdomar som drabbar näthinnan. Inom EU har två genterapibehandlingar godkänts. Den ena är för behandling av den sällsynta sjukdomen familjär **lipoproteinlipasbrist** som godkändes 2012. Företaget kommer dock inte att ansöka om förnyat marknadsgodkännande när tillståndet löper ut. Anledningen är inte att det inte fungerar eller är säkert för patienten, utan för att behandlingen är för kostsam, nästan en miljon amerikanska dollar per behandling. Den andra genterapibehandlingen är mot svår kombinerad immunbrist, ett samlingsnamn för de allvarligaste formerna av medfödda immunbrister. Först ut att godkänna en genterapibehandling var dock Kina. Där marknadsgodkändes redan 2003



en behandling för patienter med epitelcells-carcinom i huvudet och i nacken.

En variant av genterapi är immunterapi för behandling av cancer. Immunförsvaret känner igen och angriper det som är främmande för kroppen som exempelvis förkylningsvirus och bakterier. Cancerceller kan också ses som främmande för kroppen eftersom de avviker från normala celler, men immunförsvaret är inte så effektivt när det gäller att oskadliggöra dem. En form av immunterapi vid behandling av cancer innebär att T-celler (en del av immunförsvaret) genomodifieras så att de blir bättre på att hitta och döda cancerceller. Vanligtvis används patientens egna T-celler. Cellerna tas ut ur kroppen, modifieras och förökas upp till miljarder. Därefter förs cellerna tillbaka in i patienten.

I april 2012 blev en flicka från USA den första patienten i världen att behandlas med genomodifierade T-celler. Den cancerform hon hade var akut lymfatisk leukemi (en form av blodcancer) och hon svarade inte på standardbehandlingar. Sedan immunterapibehandlingen har flickan varit fri från sin sjukdom. I EU marknadsgodkändes två immunterapibehandlingar 2018, en för behandling av akut lymfoblastisk leukemi, den andra mot vissa varianter av B-cellslymfom.

## Gensaxarna

Med genomredigering går det att göra riktade förändringar i arvsmassan. Man kan därmed ändra en egenskap utan att nytt DNA tillförs. De tekniker som används kallas populärt för gensaxar. De första började användas redan på 1990-talet, men det var först i och med CRISPR/Cas9 som användningen av gensaxar tog ordentlig fart (se sidorna 16–25).

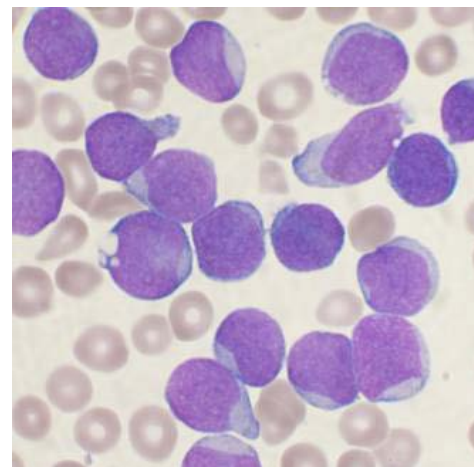
Teknikerna kan exempelvis användas för att skapa en mutation på en förutbestämd plats i arvsmassan så att proteinproduktionen

från en viss gen hämmas. Sedan 1930-talet har man inom växtförädlingen använt strålning eller mutationsframkallande ämnen för att öka den genetiska variationen och på så vis få växter med nya egenskaper. Till skillnad från genomredigering, där man på förhand kan bestämma var i arvsmassan mutationen ska hamna, är den traditionella mutationsförädlingen slumpmässig och förädlaren får i efterhand analysera om någon av alla de mutationer som uppstått lett till en för människan viktig egenskap.

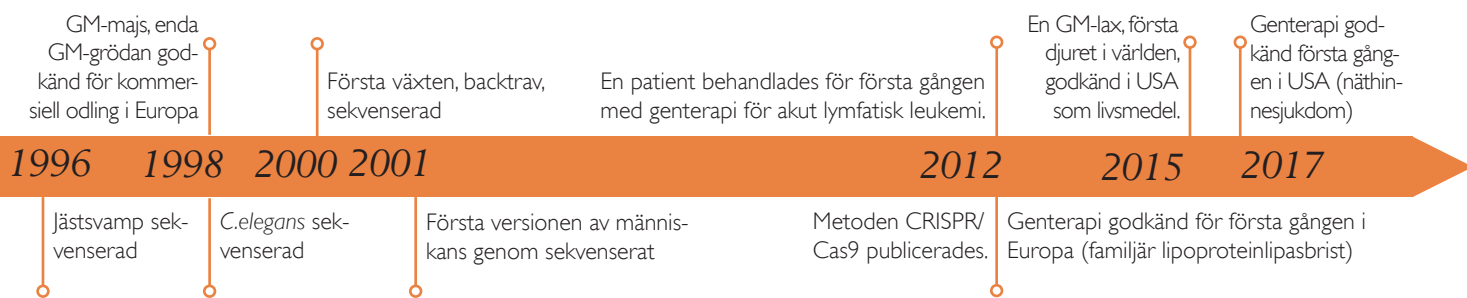
På växter har gensaxar använts för att till exempel ta fram mjöldaggsresistenta tomat, torktålig majs, champinjoner som inte mörknar när de utsätts för stötar och potatis med en förändrad stärkelsekvalitet. Den sistnämnda är svensk och odlades i fältförsök 2017–2018.

När det gäller djur har man med hjälp av genomredigering avlat fram bland annat hornlösa kor, getter med fler och längre kashmirfibrer och grisar med motståndskraft mot vissa virussjukdomar.

Inom EU har man länge diskuterat om riktade mutationer som skapats med hjälp av en gensax leder till att det bildas en genetiskt modifierad organism eller ej. Enligt ett direktiv från 2001 (2001/18 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön) leder mutationer som åstadkommit med strålning och mutagena ämnen till en genetiskt modifierad organism, men ska trots det inte regleras som en sådan. I juli 2018 yttrande sig EU-domstolen i frågan och slog fast att undantag från reglerna som gäller genetiskt modifierade organismer endast kan göras för växter som tagits fram med de äldre mutationsteknikerna. Växter som förädlats med hjälp av till exempel gensaxen CRISPR/Cas9 ska däremot regleras som en genetiskt modifierad organism.



Figur 3. Benmärgsprov från en patient med många omogna B-celler (en typ av vita blodkroppar), vilket visar på en form av leukemi. Infärgningen har gjorts med Wrights färglösning.





Figur 4. Den nordamerikanska arten *Elysia chlorotica*, sammetssnigeln, är grön eftersom den tagit upp kloroplaster från sin föda, den gulgröna algen *Vaucheria litorea*. Det överförs även gener från kloroplasterna till sammetssnigelns cellkärna. En naturligt genmodifierad organism har bildats som som kan fotosyntetisera på egen hand!

Bildkälla: Pelletreau et al. 2014

## Immunterapi med gensax

Gensaxar har även använts inom immunterapi. Under 2015 behandlades två brittiska barn som led av akut lymfatisk leukemi med genmodifierade och genomredigerade T-celler. Det ena barnet fick sin diagnos vid 14 veckors ålder och behandlades med immunterapi vid 11 månaders ålder, det andra diagnosticerades med blodcancer vid fyra veckors ålder och behandlades vid 16 månaders ålder. Båda barnen hade fått återfall efter gängse cancerbehandling.

Vanligtvis används patientens egna T-celler, men barnen hade inte tillräckligt många friska T-celler. Av den anledningen användes T-celler från en donator. För att minska risken för avstötning inaktiverades vissa gener i donatorns T-celler med gensaxen TALEN. Knappt en månad efter behandlingen fanns inga spår av cancer-celler i varken blod eller benmärg.

## Sekvensbestämning

Redan 1976 sekvensbestämde arvsmassan hos en bakteriofag (ett virus som infekterar bakterier), men det kom att dröja nästan 10 år innan en bakteries arvs massa kartlades. Det var *Haemophilus influenzae*, en bakterie som kan orsaka olika infektioner i de övre luftvägarna. Året efter, 1996, var det dags för den första eukaryota organismen, jästsvampen, och 1998 en rundmask. Första växten sekvensbestämde år 2000. Det rörde sig om backtrav, en modellorganism som är växtforskarnas motsvarighet till medicinarnas mus. Den första versionen av den mänskliga arvs massan presenterades 2001. Det hade då tagit över tio år och uppskattningsvis kostat 2,7 miljarder dollar. Idag sekvensbestäms arvs massor på löpande band och kostnaden är bara en bråkdel av vad den var 2001.

## Horisontell genöverföring

När genetiskt material överförs mellan obesläktade arter kallas det horisontell genöverföring. Den här typen av genöverföring är ett välkänt fenomen bland encelliga organismer som till exempel bakterier. Länge var det oklart i vilken grad horison-

tell genöverföring skedde i flercelliga organismer. I och med att allt fler arvs massor sekvensbestämts har det dock visat sig att det är långt vanligare än man tidigare trott. Man har till exempel visat att sötpotatis bär på aktiva bakteriegenet och att en lus som lever på ärtväxter integrerat svampgener i sin arvs massa.

Redan på 1970-talet upptäckte forskare att sammetssnigeln *Elysia chlorotica* var grön för att den tagit upp kloroplasterna från sin föda, den gulgröna algen *Vaucheria litorea*. Hur det kommer sig att snigeln kan fotosyntetisera så pass länge med hjälp av de "stulna" kloroplasterna har studerats intensivt, men det var först för några år sedan som man fick svar på frågan. Det visade sig att sammetssnigel inte bara stulit kloroplasterna utan även en gen från den gulgröna algen.

## Snabb utveckling

När den första versionen av det humana genomet presenterades höll dåvarande president Bill Clinton presskonferens i Vita huset. Storbritanniens premiärminister Tony Blair var med via satellit och Bill Clinton avslutade det hela med orden, "This is a great day". Idag är sekvensbestämning rutin.

Under 2013 fick genomredigerings-tekniken CRISPR/Cas9 ett sällan skådat genomslag i forskarvärlden. Gentekniknämnden följer och rapporterar om forskning och utveckling inom genteknikområdet och 2013 fick tekniken en egen rubrik i den årliga rapporten *Genteknikens utveckling*. Idag är det bara de allra intressantaste resultaten som tas upp i rapporten och ytterligare tekniker, som bygger på samma princip, har utvecklats sedan dess.

När det gäller odling av genetiskt modifierade grödor har arealen ökat dramatiskt under de senaste 20 åren och omfattade 2017 190 miljoner hektar.

Inom den medicinska forskningen har genterapi fått ett uppsving de senaste åren. Immunterapi för behandling av cancer utsågs av den vetenskapliga tidskriften *Science* till "Breakthrough of the year" 2013. Under 2018 marknads godkändes två immunterapi-behandlingar i EU.

# Arvsmassans innehåll

*Under de senaste tio åren har metoderna för att analysera DNA utvecklats snabbt, vilket har gett omfattande kunskap om såväl människans som andra organismers arvsmassor. Det har gjort det möjligt att studera hur olika organismer har anpassat sig till sina respektive miljöer, förändra egenskaper hos djur och växter, samt hitta mutationer som kan leda till sjukdom.*

**A**ven om Gregor Mendel redan 1865 studerade hur arvsanlag nedärvdes hos ärtor, dröjde det till 1953 innan Francis Crick och James Watson upptäckte DNA-molekylens tredimensionella struktur. Nya metoder för att sekvensera, det vill säga läsa ordningen på basparen i en individs arvsmassa, möjliggjorde först studier av mikroorganismer och enstaka gener hos människan. Vid slutet av 1900-talet arbetade sedan ett stort antal forskningslaboratorier världen över med att sekvensera människans arvsmassa och en första version publicerades 2001. För att åstadkomma detta användes, under mer än ett decennium, en strategi där de olika laboratorierna arbetade på olika delar av arvsmassan. Därefter satte man ihop dessa delar till en hel arvsmassa. Samtidigt sekvenserade Craig Venter sin egen arvsmassa genom att slumpvis sekvensera korta regioner (totalt drygt fem gånger per baspar) och sedan sätta ihop hela pusslet med hjälp av överlappande sekvenser.

Detta blev starten på ett omfattande arbete att sekvensera arvsmassan för olika däggdjur, andra organismer och fler människor. Nya effektiva och mindre kostsamma sekvenseringsmetoder har utvecklats vartefter, vilket har möjliggjort omfattande studier av genetiken bakom sjukdomar hos både människor och andra däggdjur.

## Vad innehåller arvsmassan?

Vid studier av bananflugors arvsmassa tog man fram den så kallade centrala dogmen.

Denna säger att dubbelsträngat DNA ger upphov till enkelsträngat mRNA som i sin tur kodar för proteiner. Även om den centrala dogmen är korrekt har förloppet med tiden visat sig vara mer komplicerat än så.

En första fråga som det tagit tid att besvara är hur många gener det finns i människans arvsmassa. Innan den kartlagts gissade man att människan var så komplex att vi nog behövde cirka 100 000 gener. När den första sekvenseringen var gjord kunde man se att det som mest kunde röra sig om 40 000 proteinkodande gener. Sedan dess har noggrannare jämförelser med andra däggdjur som mus, hund och råtta lett till att man ytterligare minskat antalet till drygt 20 000 proteinkodande gener.

Av den cirka tre miljarder baspar stora arvsmassan tar de proteinkodande generna bara upp cirka 1,5 procent. När man jämför däggdjurs arvsmassor kan man se att närmare 10 procent av arvsmassorna är mycket lika, vilket tyder på att de är funktionella. Dessa funktionella regioner kan vara reglerelement (så kallade enhancers, promotorer, isolatorer), som avgör hur mycket av ett visst protein som ska bildas i en viss vävnad vid en viss tidpunkt. Till detta kommer olika signaler som gör att DNA:t öppnas och modifieras med hjälp av **epigenetik**, samt bildar olika typer av RNA-molekyler. Förutom rRNA och tRNA som länge varit kända för sin roll i proteinsyntesen, har nya studier identifierat både små och stora icke-kodande RNA-molekyler (olika storlekar har olika



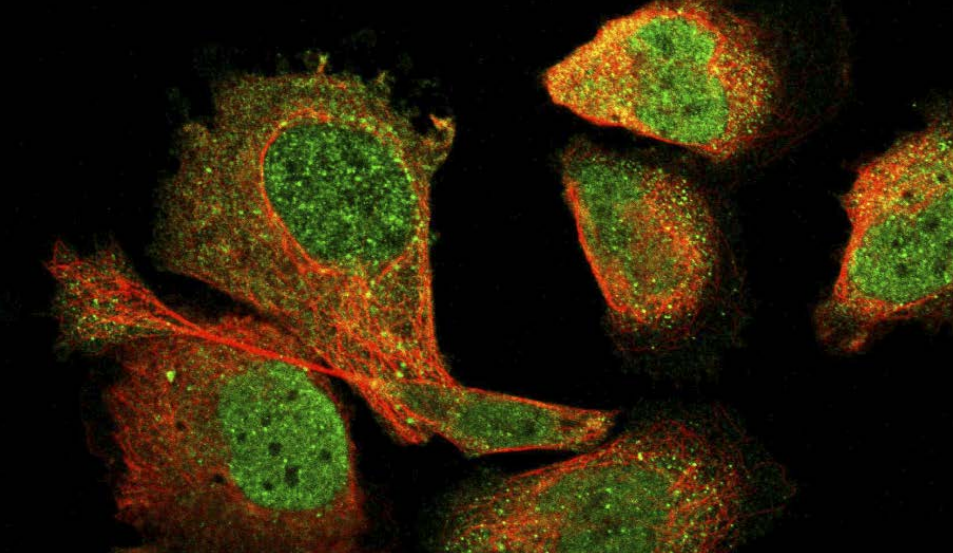
Texten är skriven av:

### Kerstin Lindblad-Toh

Professor i komparativ genomik vid Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet

Hennes forskningsgrupp använder hunden som en modell för folksjukdomar och kartlägger exempelvis cancer, autoimmuna sjukdomar, hjärt- och kärlsjukdomar samt neurologiska sjukdomar. Sammantaget arbetar de med 20 sjukdomar.

Epigenetik – se sidorna 26–35.



Figur 5. Celler där grön färg visar att genen *Superoxide dismutase 1 (SOD1)* är aktiv. Genen har betydelse för utveckling av ALS (amyotrofisk lateral skleros), en sjukdom där hjärnans nervceller bryts ner.

Källa: The Human Protein Atlas

**Annoterad sekvens** – DNA- eller proteinsekvens tillsammans med upplysningar och kommentarer om funktioner.

**Linkage-studier** – testar om genetiska varianter kan kopplas till sjukdomar eller egenskaper.

namn) som tros reglera andra mRNA-molekyler stabilitet och därmed påverka hur mycket protein som bildas. Se figur nedan.

När man söker efter vilka funktioner arvsmassan har kallas detta för att **annotera**. Informationen kan exempelvis visa i vilka celler vissa DNA-sekvenser används, vilka proteiner som binder till dem och vilka regioner i arvsmassan som arbetar ihop i olika vävnader. Bland annat har man sett att **SOD1**-genen, som kan ge **amyotrofisk lateral skleros (ALS)**, uttrycks olika mycket i olika vävnader, till exempel mycket i hjärna och lever, men lite i bukspottskörteln (se bild ovan).

Cirka 50 procent av däggdjurs arvsmassor innehåller repetitivt DNA – ofta kallat "skräp-DNA". Dessa sekvenser, som kan föröka sig själva, kan vara just skräp och inte ha någon direkt funktion i arvsmassan, men

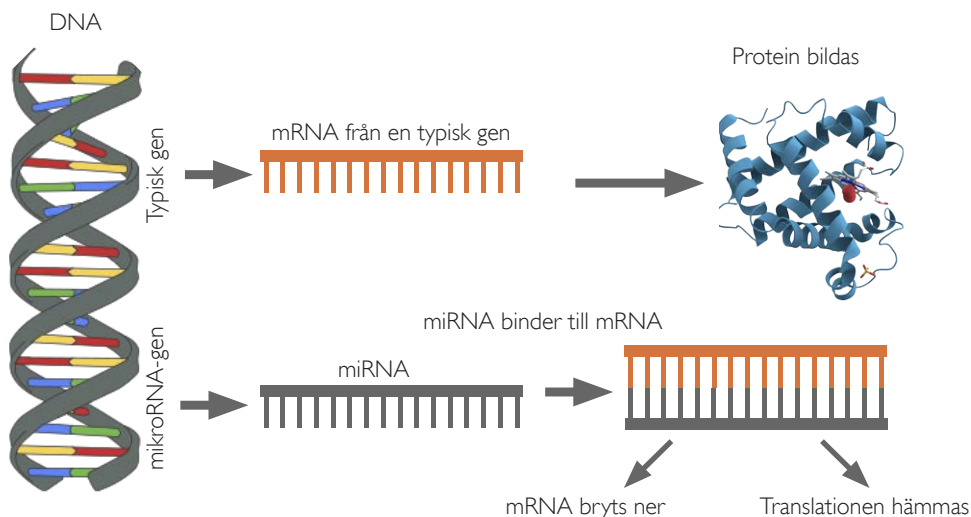
i vissa fall kan de slumpvis ge upphov till nya reglersignaler. Även om man inte noggrant mätt hur stor effekt skräp-DNA egentligen haft för innovationer i människor eller vissa däggdjur, är det tydligt att de i vissa fall ändrat proteinuttryck.

## Hur letar man sjukdomsgener

Redan innan människans arvs massa var färdigsekvenserad använde man så kallade **linkage-studier** för att hitta sjukdomsgener som var enkelt nedärvda (det vill säga berodde på ett dominant eller recessivt anlag). Goda exempel är till exempel sicklecellanemi och vissa ögonsjukdomar. Till detta använde man markörer, så kallade SSLPs (simple sequence length polymorphism) och såg om en viss variant av en markör följde sjukdomen inom en eller flera stora familjer.

Många av våra folksjukdomar beror både på arv och miljö och kan orsakas av en kombination av olika förändringar i många olika gener. För att leta efter dessa sjukdomsgener behövde man först kartlägga de varianter (så kallade single nukleotid polymorfier, SNPs), som gör att cirka var tusende baspar skiljer mellan en individs två kromosomer. När man väl hittat miljontals markörer genom att sekvensera arvs massan hos olika människor i olika länder kan man leta sjukdomsgener genom att se om sjuka individer har en högre frekvens av vissa markörvarianter

Figur 6. Övre delen av figuren visar mRNA som ger upphov till ett protein. Nedre delen av figuren visar hur miRNA kan reglera proteinsyntesen på två sätt. Antingen kan translationen stoppas eller också kan mRNA brytas ner: miRNA är korta, enkelsträngade RNA-molekyler, med cirka 22 nukleotider.



än friska individer. Till detta används ofta många tusentals patienter och friska kontrollpersoner. Eftersom det finns så många sjukdomsmutationer är det ibland inte så lätt att bevisa deras roll och förklara hur de leder till sjukdom, men det är ändå möjligt att närma sig de biologiska mekanismer som inte fungerar ordentligt, till exempel **synapsers stabilitet vid tvångssyndrom**.

Denna typ av analys kallas **genomvid association** och har tillämpats på många hjärtkärlsjukdomar samt immunologiska och psykiatriska sjukdomar. För vissa sjukdomar har det även varit effektivt att sekvensera hela arvsmassan hos patienten för att hitta ovanliga eller nya mutationer.

## Djuren hjälper oss

Hur hjälper oss djuren att förstå arvsmassan och genetiken bakom sjukdomar? De delar av arvsmassan som fyller viktiga funktioner och kodar för proteiner, ickekodande RNA eller enhancers (regler-element som ger mer protein) kommer oftast att se lika ut i alla däggdjur. De cirka 5400 olika däggdjuren har bildats under cirka 100 miljoner år och viktiga DNA-bitar har hållits likadana genom naturligt urval. I andra fall förändras arvsmassan så att olika däggdjur kan adaptera till nya miljöer. Till exempel har både jättepandan och röd panda utvecklat en andra tumme som gör det lättare att hålla fast bambuskotten som båda arterna lever av – denna

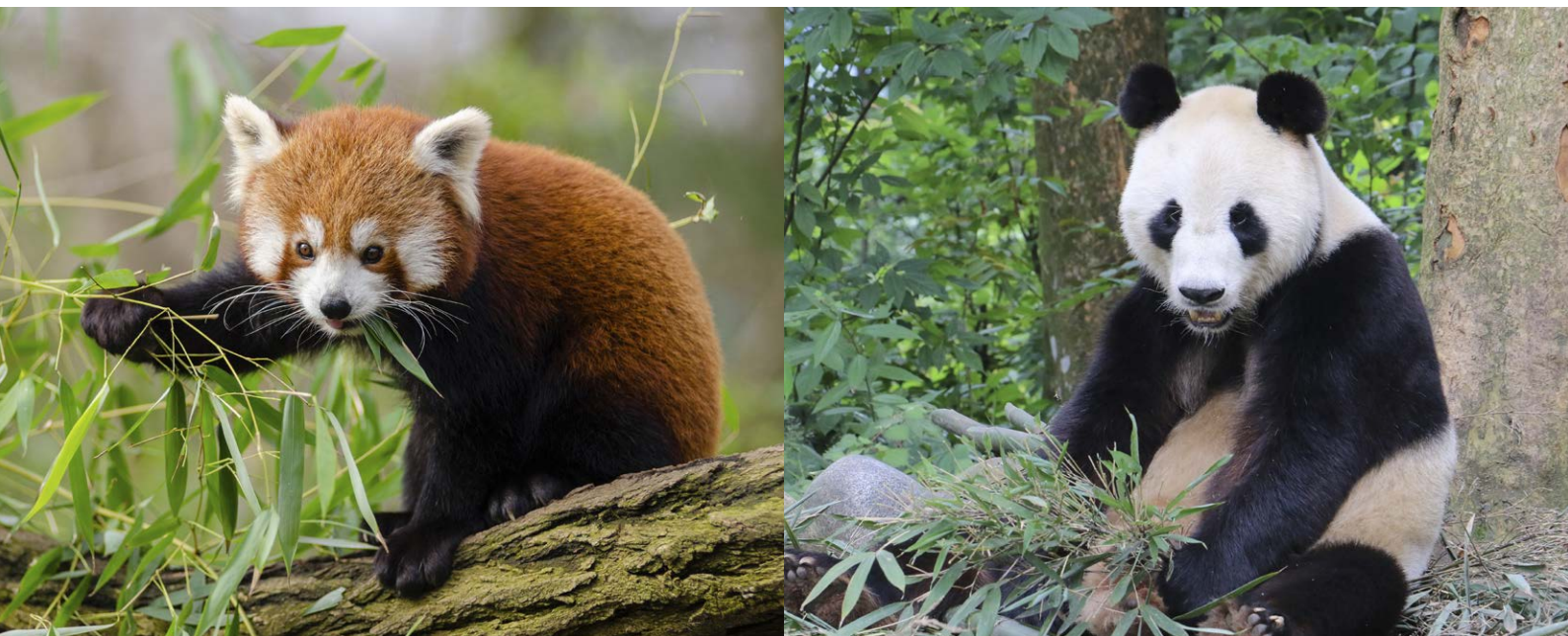
har utvecklats trots att de inte alls är nära släkt (se nedan och nästa sida). En tidigare studie med 29 olika arter av däggdjur hittade många viktiga reglerelement i människans arvsmassa. En pågående studie av 250 däggdjur kommer att ge mer kunskap om människans och olika djurs arvsmassa, och vilka mutationer som kan vara kopplade till sjukdom eller adaptation. Dessa kunskaper kan också utnyttjas i arbetet att bevara utrotningshotade djur.

För att förstå sjukdomar och testa behandlingsmöjligheter används ibland möss som försöksdjur. Musens arvsmassa kartlades strax efter människans och många studier har gjorts sedan dess av likheter och skillnader mellan arvsmassorna hos människor och möss, samt av anlag som varierar mellan olika musstammar. Även om möss används mycket, har de inte samma naturliga variation och lever inte i samma miljö som vi människor. Hundar, däremot, delar vår miljö och lider av ungefär samma sjukdomar som människor, inklusive cancer och immunologiska sjukdomar. Vissa raser får ofta vissa specifika sjukdomar och det gör att det blir lättare att hitta dessa sjukdomsanlag. Genom att ta blodprov på såväl sjuka som friska familjehundar och sedan leta sjukdomsgener hoppas man kunna skapa bättre behandlingar för både hundar och människor. Till exempel får engelsk springer spaniel ofta tumörer i bröstkörtlarna medan schäferhundar får eksem.

**Synapsers stabilitet** – har till exempel betydelse vid tvångssyndrom som innebär att beteenden upprepas ett stort antal gånger. Tvångssyndrom finns både hos människor och exempelvis hos hundar. Hundar som slickar sig oupphörligt eller hela tiden jagar sin svans visar tecken på tvångssyndrom. Den forskargrupp som Kerstin Lindbald-Toh leder har studerat förändringar i både proteinkodande och reglerande gener hos hundar och människor som har tvångssyndrom.

**Genomvid association** – innebär att man söker efter varianter i nukleotidsekvensen hos ett stort antal personer. Därefter undersöker man om sjuka individer har en högre frekvens av vissa av dessa varianter än friska.

Röd panda nederst till vänster (figur 7) och jättepanda till höger (figur 8) lever båda av bambu. De har båda en extra, falsk tumme, som underlättar när de håller i bambuskotten. Den extra tummen har inte samma evolutionära ursprung, vilket visas av släktrådet på nästa sida.





## Hjälp till sjuka

Hur kan genetisk information användas för att hjälpa sjuka? Den kan vara både lätt och svår att tolka. Vid Down's syndrom har individen trisomi 21 (tre istället för två exemplar av kromosom 21). Denna information kan ge både en diagnos och en möjlighet att avbryta graviditeter om så önskas. I andra fall kan en tydlig diagnos möjliggöra tidig behandling, innan ett problem hunnit drabba patienten. Ett exempel är det PKU-test som alla nyfödda i Sverige genomgår. Om patienten har en defekt i fenylalaninmetabolismen på grund av en mutation i genen *fenylalaninhydroxylas*, kan detta behandlas med födotillskott. Utan behandling utvecklar barn med PKU en allvarlig hjärnskada.

För komplexa sjukdomar är det inte framför allt en diagnos som kan fås med hjälp av genetiska studier. Istället får man en biologisk förståelse för hur en sjukdom uppkommer eller hur den kan ta sig olika uttryck hos olika patienter. Detta kan i sin tur ge möjlighet att dela in individer med en viss sjukdom i olika grupper, och eventuellt kan det även indikera vilka behandlingsmetoder som kan lyckas.

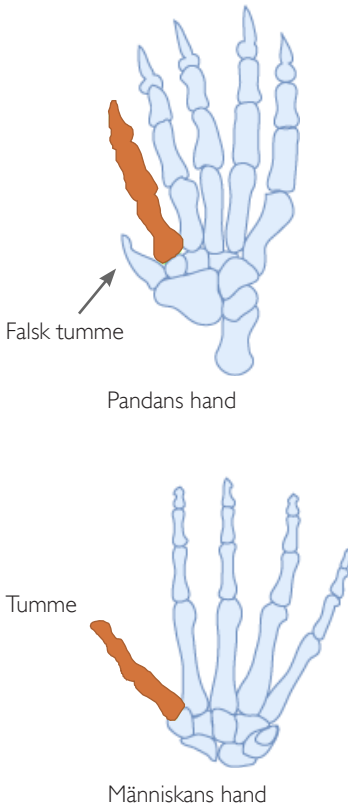
Cancer beror både på nedärvda riskfaktorer och spontana mutationer, som upp-

står i en vävnad i kroppen. När en cancer-cell fått tillräckligt många mutationer kan den undgå de vanliga kontrollsystemen (till exempel immunförsvaret) som förhindrar att celler växer obehindrat. Cancerceller kan ofta få stora genetiska förändringar och kunskap om dessa kan leda till att man väljer olika behandlingsmetoder såsom kirurgi, strålning, kemoterapi och/eller immunterapi av olika slag (se Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018).

## Kan vi förändra DNA?

Under de senaste åren har nya metoder att förändra en cell eller organisms DNA utvecklats. Dessa tekniker kallas CRISPR (gensaxar) och kan användas på olika vis. I första hand kan man på ett laboratorium editera arvsmassan i celler så att man kan förstå vad olika mutationer betyder för cellens funktion. Dessutom drömmer många om att kunna använda dessa metoder för att korrigera sjukdomsframkallande mutationer hos människor. Detta kan dock inte göras innan man vet mer om hur förändringarna påverkar hela människan.

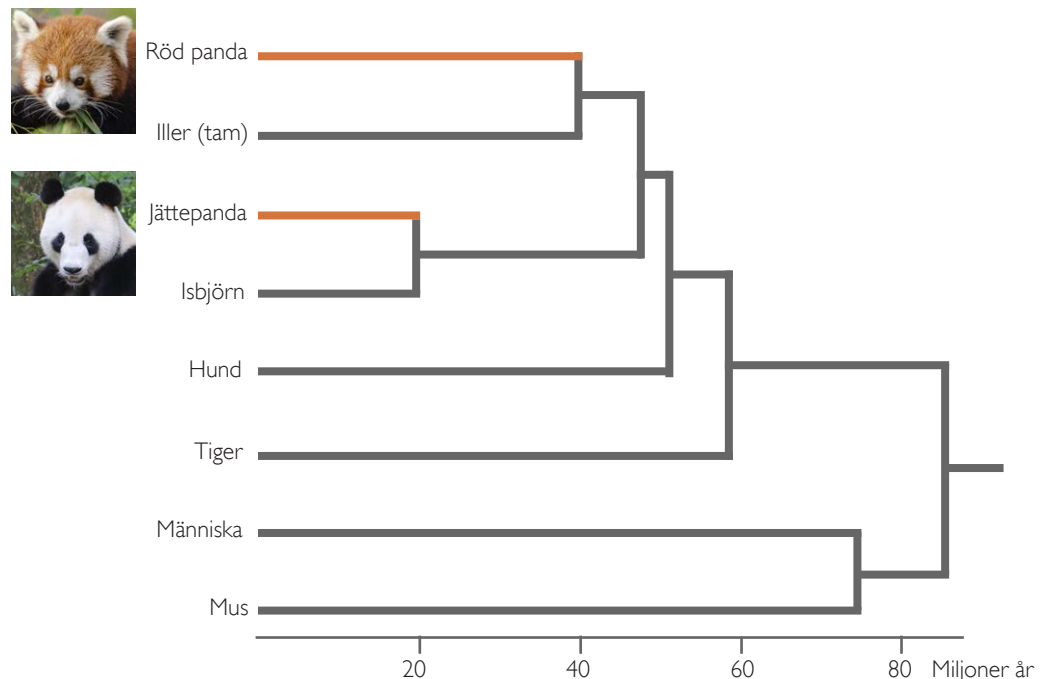
Sammanfattningsvis kan studier av både människors och djurs arvs massa ge ny kunskap om evolution och sjukdom.



Figur 9. Både röd panda och jättepanda har en extra "tumme". Men om man jämför skelettbenen med människans hand ser man att den extra tummen inte motsvaras av vår tumme. Den bildas i stället som ett utskott på ett av benen i handloven. Den extra tummen hos pandor och vår tumme är alltså analoga strukturer.

Källa: Understanding Evolution, University of California Museum of Paleontology

Figur 10. Släkträdet visar att den extra tummen bör ha uppstått vid två tillfällen oberoende av varandra under evolutionen.



# Diskutera genteknik

*Varför är det så viktigt att diskutera den gentekniska utvecklingen och ha regler för den? De nya gentekniska tillämpningarna utmanar vår syn på vad det innebär att vara människa.*

**D**et har varit en dramatisk utveckling inom genteknikområdet under det senaste decenniet. Det stora tekniska genombrottet för att ändra, redigera, gener kom 2012 med det biologiska gensaxsystemet CRISPR/Cas9. Människors cirka 20000 gener, arvsanlag, kan testas snabbt, enkelt och till allt lägre kostnader. Både genter och utrustning för att själv klippa och klistra i gener säljs på nätet. Ny teknik gör det möjligt att göra **stamceller** av hudceller och tillverka celler av ny typ, vävnader och kanske också organ. Det forskas på att odla mänskliga organ i djur för att få fler organ till transplantationer.

## Möjligheter, osäkerhet, risker

Den gentekniska utvecklingen ger oss kunskap om vilken betydelse generna har för hälsa och sjukdomar. Det kan bidra till att allvarliga ärftliga sjukdomar förebyggs, behandlas och till och med botas. Det finns stora förhoppningar om att det ska leda till förbättrad hälsa och funktionsförmåga, till längre och friskare liv. Samtidigt finns det stora kunskapsbrister. Det gäller särskilt ärftliga genförändringar som kommer att påverka framtida generationer. Idag är det förbjudet i Sverige, liksom i de flesta andra länder, att göra genförändringar som kan gå i arv.

## Det behövs en etisk debatt

Kunskapen om människors anlag för sjukdomar och vissa egenskaper kan påverka vår syn på människor och deras värde, och vilka möjligheter och villkor de får. Det har skildrats i många böcker och filmer. Det kan leda till en jakt på det perfekta barnet, den perfekta partnern, den perfekta människan. Information om människors gener kan riskera att leda till att människor behandlas olika. Vilka per-

soner kommer arbetsgivare att vilja anställa och satsa på? Vilka kan teckna en försäkring och med vilka villkor?

Det handlar om oss människor, om vilket samhälle vi vill ha och vilket ansvar vi tar för framtida generationer. Därför diskuteras frågor om genteknik i många länder just nu. Människor är mer än sina gener. Utvecklingen rör grundläggande etiska frågor. Framtida konsekvenser, möjligheter och hot, nytta och risker, integritet och självbestämmande samt effekterna på människosyn och mänskliga värden behöver diskuteras och vägas mot varandra. Hur kan vi bejaka och dra nytta av de gentekniska framstegen så att de på ett etiskt hållbart sätt bidrar till människors hälsa, funktionsförmåga och livskvalitet? Hur ska vi få ett etiskt välavvägt regelverk och en ansvarsfull utveckling?

## Lagstiftning att se över

Det finns lagstiftning och internationella överenskommelser för det gentekniska området. Genetiska uppgifter räknas till känsliga personuppgifter enligt EU:s nya dataskyddsförordning. Men den snabba utvecklingen utmanar regelverket. I Sverige regleras genteknikområdet genom många olika lagar. Den mest grundläggande är lagen om genetisk integritet med mera, som trädde i kraft den 1 juli 2006. Det har hänt mycket på genteknikområdet sedan dess. Smer har därför skrivit till regeringen om att det behövs en översyn av regelverket ur ett etiskt perspektiv.

Det snabbt växande området genetiska självtester regleras inte av lagen om genetisk integritet. Särskilt angelä-



*Texten är skriven av:*

### **Karin Mossler**

Tidigare t.f. huvudsekreterare på Smer, Statens medicinsk-etiska råd  
Hon har även varit verksam som forskningssamordnare på Socialdepartementet i flera år, där hon bland annat ägnade sig åt life science-frågor. Innan dess arbetade hon på Socialstyrelsen.

**Stamceller** – ospecialiserade celler som kan genomgå ett obegränsat antal celledningar och har förmågan att utvecklas till olika celltyper

## SMER

Statens medicinsk-etiska råd, Smer, är tillsatt av regeringen. Smer har i uppgift att belysa medicinsk-etiska frågor ur ett övergripande samhällsperspektiv och bedöma konsekvenser för människovärdet och den mänskliga integriteten i samband med medicinsk forskning, diagnostik och behandling. Rådet ska stimulera till debatt och ställningstaganden. I rådet ingår en ordförande, företrädare för de politiska partierna i riksdagen och elva sakkunniga.

get är det att se över området fertilitet och graviditet: genetiska tester när man planerar graviditet, analyser i samband med provrörsbefruktning samt helt nya metoder för fosterdiagnostik, där hela genuppsättningen kan kartläggas. Andra viktiga frågor rör hur genetiska undersökningar används i hälso- och sjukvården och om

artblandning djur – människa behöver regleras. Det behövs även ett etiskt regelverk för stamcellsområdet och lagens bestämmelser för användning av genetisk information på försäkringsområdet bör ses över bland annat utifrån Europarådets rekommendation om hälsoinformation i försäkringssammanhang.

## Några frågor att diskutera

### VAD ÄR VIKTIGAST?

Utifrån den tekniska utvecklingen inom genteknikområdet, och de möjligheter och risker den innebär, vad tycker du är det viktigaste att diskutera och reglera utifrån ett etiskt perspektiv? Varför?

### KARTLÄGGA SJUKDOMSANLAG?

Med gentester kan du få reda på om du har anlag för ärftliga sjukdomar som kanske eller säkert bryter ut. En del av dessa kan förebyggas, lindras eller botas. Du kan få information om en eventuellt förhöjd risk att drabbas av till exempel en aggressiv form av bröstcancer i unga år eller att få schizofreni.

Vilka för- och nackdelar tycker du att det finns med att få information om sina, sin partners eller fosters anlag för sjukdom och kanske vissa egenskaper?

Skulle du vilja testa dig för att få veta om du riskerar att drabbas av en lindrig eller allvarlig, kanske till och med dödlig, sjukdom? Är ditt svar beroende av om den kan förebyggas, behandlas eller botas eller om man inte kan göra något åt den? Hur tror du det skulle påverka dig att få veta?

Skulle du berätta om testresultatet för dina vänner? För dina föräldrar och syskon, eller för andra släktingar som kanske också har anlaget men inte vet om det? Hur tror du att de skulle reagera?

Du får höra att din partner har köpt ett gentest på nätet. Skulle du vilja veta resultatet? Hur skulle det påverka dig om du får veta att han eller hon har anlag för en sjukdom som säkert eller bara kanske bryter ut eller har anlag för vissa egenskaper som du tycker är positiva eller negativa?

Hur tror du att du skulle påverkas av att få reda på om ditt barn har en förhöjd risk att få en allvarlig sjukdom i unga år eller dö en för tidig död?

### FÖRÄNDRA ARVSANLAG?

Med mer kunskap om människors anlag och utveckling av den nya genredigeringstekniken skulle man kunna redigera bort allvarliga, dödliga sjukdomsanlag. Den nya tekniken skulle också kunna tillämpas för att förbättra normala arvsanlag i olika avseenden, så kallad enhancement. Det kan till exempel gälla gener som har betydelse för IQ, för fysiska egenskaper eller motståndskraft mot sjukdomar som HIV, malaria eller blodsjukdom. En del har lite spekulativt menat att det kunde vara bra om vi förbättrade människor, kanske gjorde dem mer samarbetsvilliga, snällare och smartare. Det väcker många etiska frågeställningar och behöver – liksom andra ärftliga genetiska förändringar – diskuteras.

Vilka möjligheter och risker tycker du att det kan finnas med att ändra människors arvsanlag för att kunna bota allvarliga sjukdomar? Med andra förändringar, kanske till och med av normala anlag? När ska tekniken få användas?

När det blir möjligt att utrota svåra släktsjukdomar, finns det då anledning att se över nuvarande förbud mot att göra genförändringar som kan gå i arv?

### ODLA ORGAN HOS DJUR?

Fler mänskliga organ behövs till transplantationer, men det finns kunskapsbrister och olika säkerhetsaspekter att ta hänsyn till om de ska odlas hos djur. Hur ser du på odling av mänskliga organ i exempelvis i grisar? Vilka etiska aspekter finns?

# Uppgifter till Genteknikens utveckling



Övningar och laborationer i denna del visar hur kunskapen om celler och ärftlighet efterhand har byggts upp. Spåren leder från de första trevande försöken att förstå cellernas byggnad och funktion, samt hur ärftlighet fungerar, fram till dagens kunskaper med tillämpningar inom dessa områden. Här vill vi även visa på den naturvetenskapliga arbetsmetoden genom att exemplifiera med kunskapsutvecklingen inom cell- och molekylärbiologi.

Förutom nedanstående uppgifter finns intressanta etiska frågor på motstående sida att diskutera kring genteknikens tillämpningar.

## TIDSLINJE

På sidorna 6–7 finns en tidslinje som främst visar utvecklingen inom genteknik. Komplettera tidslinjen med exempel på viktiga upptäckter som gjordes innan 1972 och har betydelse för förståelsen av ärftlighetens mekanismer.

Komplettera även tidslinjen med aktuella forskningsresultat inom cell- och molekylärbiologi som nu väcker uppmärksamhet i media.

## KUNSKAPSUTVECKLING

Uppgifterna nedan handlar om att beskriva några linjer som exemplifierar utvecklingen inom cell- och molekylärbiologi och därmed ge förståelse för att ny forskning alltid bygger på äldre resultat. Men man finner också att forskningsresultat behöver prövas på nytt och ibland förkastas som felaktiga.

- Hur växte kunskapen fram om vilka strukturer i cellen som är bärare av ärftligheten? När upptäckte man kromosomerna och förstod att de hade något med de ärftliga egenskaperna att göra? När visste man att det var DNA-innehållet i kromosomerna som var det mest väsentliga för ärftligheten och inte proteinerna?
- Följande forskare har alla bidragit till förståelsen av DNA-molekylens struktur och funktion. Beskriv kortfattat deras forskningsinsatser. Friedrich Miescher, Francis Crick, James Watson, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin, Robert W. Holley, Har Gobind Khorana och Marshall W. Nirenberg.

- Vilka kunskaper om DNA-molekylens byggnad var en förutsättning för att James Watson och Francis Crick skulle kunna beskriva en korrekt struktur av DNA-molekylen?
- Hur förstår vi den genetiska koden? Förklara hur en sekvens i en DNA-molekyl översätts till en aminosyrasekvens. Hur gick forskarna till väga för att ta reda på hur DNA-koden skulle tolkas?
- Ge exempel på hur kunskapen om befruktning har växt fram. När iakttog man för första gången spermier och äggceller i mikroskop? När förstod man hur befruktning gick till? Hur utvecklades metoden in vitro-fertilisering?

## NYTT PERSPEKTIV PÅ MENDELS FÖRSÖK

I grundläggande genetikundervisning brukar man uppmärksamma Gregor Mendels korsningsförsök med ärtor och studera nedärvningen av olika egenskaper som exempelvis ger skrynkliga eller släta ärtor. Men vad ligger bakom de fenotypiska variationerna?

Flera praktiska undersökningar bildar tillsammans en helhet, men laborationerna går också att genomföra var för sig. Syftet är att eleverna ska reflektera över resultaten från morfologiska och genetiska undersökningar av olika sorts ärtor och dra slutsatser om de molekylärbiologiska skillnaderna.

I de praktiska undersökningarna används två sorts ärtor: mörklätt och spritärt. Frågor som aktualiseras i laborationerna är:

- Finns det tydliga morfologiska skillnader som gör att man kan särskilja de båda sorterna makroskopiskt och mikroskopiskt?
- Vilken är den genetiska bakgrunden till skillnaderna? Här görs en amplifiering av genen *sbe1*. För en av ärtsorterna har genen skadats av en transposon vilket innebär att stärkelsesyntesen inte fungerar normalt. De amplifierade DNA-sekvenserna får därmed olika längd och de båda ärtsorterna kan identifieras med gelelektrofores. En alternativ möjlighet att studera denna skillnad är en bioinformatisk övning där man jämför längden på sekvenserna.

Ta reda på!

Se Bioresurs hemsida för fullständiga beskrivningar och länkar: [www.bioresurs.uu.se](http://www.bioresurs.uu.se)

# Bildförteckning

Omslagsbild. Foto: Peshkov, Adobe Stock

## GENTEKNIKENS UTVECKLING

Introduktionsbild: Instrument på SNP&SEQ-teknologiplattformen på SciLifeLab i Uppsala. Foto: Bioresurs

Porträttbild Kerstin Lindblad-Toh. Foto: Broad Institute

Porträttbild Karin Mossler. Foto: Anders Rockström

Figur 1. Silverlax. Foto: Fredrik Sundström och Mare Löhmus

Figur 2. Genetisk transformering av växter. Illustration: Fredrik Saarkoppel

Figur 3. Acute leukemia-ALL av VashiDonsk, CC BY-SA 3.0, Wikimedia Commons

Figur 4. Sammetssnigeln *Elysia chlorotica*. Källa: Pelletreau KN, Weber APM, Weber KL, Rumpho ME (2014) Lipid Accumulation during the Establishment of Kleptoplasty in *Elysia chlorotica*. *PLoS ONE* 9(5): e97477. doi:10.1371/journal.pone.0097477

Figur 5. SOD1. Källa: The Human Protein Atlas

Figur 6. mi-RNA-reglering. Eget montage grundat på följande artikel: Margarida Pujol-López, Luis Ortega-Paz, Manel Garabito, Salvatore Brugaletta, Manel Sabaté, Ana Paula Dantas. miRNA Update: A Review Focus on Clinical Implications of miRNA in Vascular Remodeling. *AIMS Medical Science*, 2017, 4(1): 99-112. doi: 10.3934/medsci.2017.1.99

Figur 7. Röd panda. Foto: Pixabay

Figur 8. Jättepanda. Foto: Pixabay

Figur 9. Analogy: When is a thumb a thumb? Källa: Understanding Evolution. 2018. University of California Museum of Paleontology. 20 August 2018. evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/analogy\_06

Figur 10. Släkträd. Eget montage grundat på följande artikel: Yibo Hu, Qi Wu, Shuai Ma, Tianxiao Ma, Lei Shan, Xiao Wang, Yonggang Nie, Zemin Ning, Li Yan, Yunfang Xiu, Fuwen Wei. Comparative genomics reveals convergent evolution between the bamboo-eating giant and red pandas. *PNAS* January 31, 2017 114 (5) 1081-1086. doi.org/10.1073/pnas.1613870114

## CRISPR-TEKNIK

Introduktionsbild: Mikroförökning och kloning av karelsk björk. Foto: Mulderphoto, Adobe Stock

Figur 1. CRISPR-tekniken. Illustration: Cajsa Lithell, Red Cap Design

Figur 2. Tillämning av CRISPR-konstruktionen. Illustration: Cajsa Lithell, Red Cap Design

Figur 3. Plack vid Alzheimers sjukdom. Källa: Martin Ingelsson

Figur 4. Nystan vid Alzheimers sjukdom. Källa: Martin Ingelsson

Figur 5. Positronemissionstomografi (PET). Bilderna är tagna vid sektionen för molekylär diagnostik/BFC, vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Källa: Martin Ingelsson

Figur 6. Den svenska mutationen. Källa: Martin Ingelsson

Figur 7. Genterapi. Illustration: Gunilla Elam

## EPIGENETIK

Introduktionsbild: Tvillingsystrar. Foto: Liubov Levvytska, Adobe Stock  
Gulsporre. Foto: Bioresurs

Porträttbild Birgitta Mc Ewen. Foto: Anders Heder

Porträttbild Karin Broberg. Foto: Kennet Ruona

Porträttbild Joëlle Rüegg. Foto: Anna Persson

Figur 1. Epigenetiska mekanismer. Källa: National Institutes of Health. Figuren är bearbetad av Bioresurs.

Figur 2. Waddingtons epigenetiska landskap. Källa: Waddington, C. H. *The Strategy of the Genes* (Geo Allen & Unwin, London, 1957), se sidorna 29 och 36 i archive.org/details/in.ernet.dli.2015.547782. Vit blodkropp. Foto: Luk Cox, Adobe Stock. Övrigt, eget montage.

Figur 3–7. Perfluorooctanesulfonic-acid-3D-balls av Jynto, Bisphenol A av Edgar181, Protein ESR1 PDB 1a52 av Emw (CC BY-SA 3.0), Wikimedia Commons

## UTVECKLINGSBIOLOGI

Introduktionsbild: Zebrafisk. Foto: Roy Francis

Porträttbild Tatjana Haitina. Foto: Vitalii Makaganiuk

Figur 1. Axolotl. Foto: lapis2380, Adobe Stock

Figur 2. Embryonalutveckling. Källa: The evolution of man: a popular exposition of the principal points of human ontogeny and phylogeny. Ernst Haeckel. 1879, archive.org/stream/evolutionofmanpo01haecuoft#

Figur 3. Uttryck av *fgf8a* i ett zebrafiskyngel. Källa: Howe DG, Bradford YM, Conlin T, Eagle AE, Fashena D, Frazer K, Knight J, Mani P, Martin R, Moxon SA, Paddock H, Pich C, Ramachandran S, Ruef BJ, Ruzicka L, Schaper K, Shao X, Singer A, Sprunger B, Van Slyke CE, Westerfield M. (2013). ZFIN, the Zebrafish Model Organism Database: increased support for mutants and transgenics. *Nucleic Acids Res.* Jan;41(Database issue):D854-60

Figur 4. Developmental tree of early zebrafish embryogenesis. Källa: Jeffrey A. Farrell, Yiqun Wang, Samantha J. Riesenfeld, Karthik Shekhar, Aviv Regev, Alexander F. Schier: Single-cell reconstruction of developmental trajectories during zebrafish embryogenesis. *Science* 01 Jun 2018: Vol. 360, Issue 6392, eaar3131, doi: 10.1126/science.aaar3131 (Research article summary). Reprinted with permission from AAAS. The translation is not an official translation by AAAS staff, nor is it endorsed by AAAS as accurate. In crucial matters, please refer to the official English-language version originally published by AAAS.

Figur 5. The Third Cleavage Patterns of the Dextral and Sinistral L. stagnalis Embryos and Their Adult Snails. Källa: Yuichiro Shibazaki, Miho Shimizu, Reiko Kuroda. Body Handedness Is Directed by Genetically Determined Cytoskeletal Dynamics in the Early Embryo. *Current Biology* Volume 14, Issue 16, 24 August 2004, Pages 1462-1467. doi: 10.1016/j.cub.2004.08.018. Reproduced with permission from Elsevier:

Figur 6. The neural crest is a multipotent cell population. Källa: Marcos Simões-Costa, Marianne E. Bronner: Establishing neural crest identity: a gene regulatory recipe. *Development* 2015 142: 242-257. doi: 10.1242/dev.105445. Reproduced with permission from Development

Figur 7. Representation of NC migrating in a cephalic stream. Källa: Adam Shellard, Roberto Mayor: Chemotaxis during neural crest migration. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 55 (2016) 111-118. doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.01.031. Reproduced with permission from Elsevier:

Figur 8–9. Zebrafisk. Foto: Ghazal Aalavioon

Figur 10–12. Zebrafisk. Foto: Judith Habicher