



Nobelprislektionen

På Nobel Prize Museums webbplats finns undervisningsmaterial för lektioner om Nobelprisen, se nobelprizemuseum.se/nobelprislektionen

Två Nobelpris

Gensaxen CRISPR/Cas9 och hepatit C-viruset är två mycket betydelsefulla upptäckter som har uppmärksamats i och med 2020 års Nobelpris i kemi respektive fysiologi eller medicin. Läs här om hur användningen av CRISPR/Cas9 begränsas vid växtförädling. Hur gensaxen fungerar förklaras i Fascinerande forskning (se rutan nedan). Nästa uppslag beskriver forskningen bakom upptäckten av hepatit C och en spännande bioinformatikövning om viruset.

Gensaxen CRISPR/Cas9 – ett reglerat verktyg

Det har bara gått åtta år sedan forskare visade att CRISPR/Cas9 kan användas som en gensax och metoden har redan blivit ett viktigt verktyg inom växtförädlingen. Inom EU begränsas dock denna användning av nuvarande lagstiftning.

Text: Marie Nyman, kanslichef vid Gentekniknämnden
E-post: marie.nyman@genteknik.se

Länge har strålning och mutationsframkallande ämnen använts för att få fram önskade egenskaper hos grödor. Metoderna är som skott i mörkret och leder till slumpmässiga, okända mutationer över hela grödans arvs massa. Med CRISPR/Cas9 kan istället enstaka, riktade mutationer introduceras.

2018 meddelade EU-domstolen att grödor som förädlats med en gensax (så kallad genredigering) ska regleras på samma sätt som genmodifierade grödor, GMO, även om inget nytt DNA införs i grödornas arvs massa. Grödor som förädlats med strålning eller mutationsframkallande ämnen omfattas inte av denna reglering.

EU-domstolens reglering av gensaxanvändning vid växtförädling avviker från hur lagstiftningen ser ut i många länder utanför EU, som USA, stora delar av Sydamerika, Israel och Japan. Där menar man att om inget nytt DNA integrerats ska grödorna inte regleras som GMO, utan som konventionellt förädlade grödor.

Inom EU ska alla produkter som består av, innehåller eller framställts från GMO märkas.

För att en genmodifierad gröda ska godkännas för kommersiell användning måste en ansökan om marknadsgodkännande innehålla metoder för detektion, identifiering och kvantifiering. Medlemsstaterna ska genomföra kontroller för att säkerställa att godkända produkter är korrekt märkta och att det inte finns några produkter på marknaden som inte är godkända.

Att avgöra om en viss mutation uppkommit med hjälp av en gensax, spontant eller via konventionell förädling är dock inte möjligt. Medlemsstaterna kan därför inte genomföra sina kontroller, företag kan inte ansöka om marknadsgodkännande av en genredigerad gröda och om en genredigerad produkt ändå hamnar på den europeiska marknaden går den inte att identifiera.

I november 2019 begärde ministerrådet att EU-kommissionen ska genomföra en studie i ljuset av EU-domstolens dom 2018, som ska beskriva och analysera statusen och användningen av nya genomiska tekniker på växter, djur och mikroorganismer. Studien förväntas vara klar i april 2021.

2020 års Nobelpris i kemi tilldelades forskarna Emmanuelle Charpentier och Jennifer A Doudna "för utveckling av en metod för genom-editering."

Tips!

Läs mer om CRISPR/Cas9 här:

Beställ Fascinerande forskning till klassen!

Läs mer om CRISPR/Cas9 i magasinet *Fascinerande forskning*, som gavs ut av Bioresurs hösten 2018. Där finns bland annat artiklarna *Genetisk modifiering*, *Arvs massans innehåll*, *Diskutera genteknik*, *CRISPR – introduktion till en mycket uppmärksam metod* och flera genteknikövningar. *Fascinerande forskning* finns som pdf på Bioresurs webbplats men som lärare kan du nu även beställa en klassuppsättning av det fysiska magasinet för 500 kronor, exklusive moms. Skriv till info@bioresurs.uu.se. Erbjudandet gäller så länge lagret tillåter.



Upptäckten av hepatit C-viruset

Årets Nobelpris i fysiologi eller medicin gick till tre forskare för upptäckten av hepatit C-viruset, vilket möjliggjorde utvecklingen av blodtester och läkemedel som räddat miljontals människors liv. Men hur gick det till? Allt började för närmare ett halvt sekel sedan med ett stort antal oförklarliga fall av sjukdomen hepatit.

Text: Lisa Reimegård



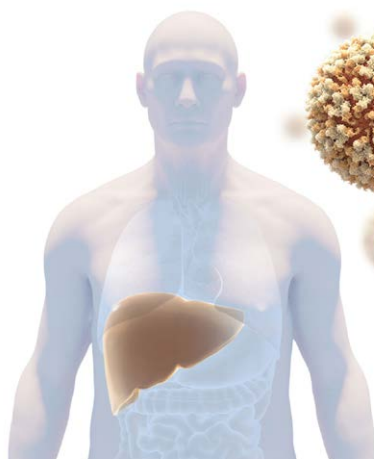
2020 års Nobelpris i fysiologi eller medicin tilldelades forskarna Harvey J Alter, Michael Houghthon och Charles M Rice "för upptäckten av hepatit C-virus".

Det är **1970-tal**. Hepatit B-viruset är upptäckt och blodtester och vaccin finns. Ändå drabbas många patienter av kronisk hepatit till följd av blodtransfusion, trots att blodgivarna inte har hepatit B. Tester för hepatit A-virus tas fram men inte heller dessa kan förklara varför patienterna som fått blod drabbas av denna oförklarliga hepatit, som får namnet "non-A, non-B hepatitis", **NANBH**. Vad är det som orsakar sjukdomen? Ett okänt virus?

En djurmodell banar väg

Forskaren **Harvey J Alter** med flera visar att schimpanser kan smittas av blodserum från människor med NANBH. Därmed finns det tillgång till en djurmodell för vidare studier. Forskarna testar bland annat att tillsätta kloroform till serum från NANBH-patienter, vilket förstör lipidhöljet på virus som har ett sådant. Schimpanser som får detta serum blir inte smittade, vilket tyder på att ett okänt virus med lipidhölje skulle kunna ligga bakom NANBH.

Illustration: © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin. Illustratör Mattias Karlén.



Antikroppar hittar virus

Under **1980-talet** börjar **Michael Houghthon** med kollegor analysera nukleotidsekvenser från infekterade schimpanser i jakt på det okända smittämnet. Många olika försök görs men ämnet förblir okänt. Till slut testar forskarna en ny metod. Med hjälp av genmodifierade bakterier framställs polypeptider från nukleotidsekvenser från en infekterad schimpans. Varje enskild sekvens och peptiden den kodar för representeras av en bakterieklon. Dessa kloner söks igenom med patientserum, som borde innehålla antikroppar mot eventuella viruspeptider och i så fall binda till dessa. Och nu lyckas man! Av omkring en miljon genomsökta bakteriekloner hittas en där den bildade peptiden verkar komma från det okända smittämnet. Ytterligare studier visar bland annat att nukleotidsekvensen som kodar för peptiden härstammar från en cirka 10000 nukleotider lång RNA-molekyl som bara återfinns i NANBH-infekterade prover. Ett RNA-virus med tydlig koppling till NANBH är upptäckt och får namnet HCV, hepatit C-virus.

Mysteriet med arvsmassan

Men kan HCV orsaka hepatit på egen hand? Kloner av RNA-molekylen, som man tror utgör hela virusets genom, används för att försöka infektera schimpanser utan framgång. I slutet av **1990-talet** upptäcker **Charles M Rice** och andra forskare en tidigare okänd, icke-kodande del i slutet av genomet. Men även framställda RNA-kloner som innefattar denna del saknar infektionsförmåga.

Två möjliga förklaringar till att infektion inte uppstår anses vara dels att viruset muterar lätt och finns i flera varianter, varav vissa kanske förlorat förmågan att infektera, dels att de använda RNA-klonernas sekvenser inte varit helt korrekta på grund av laborativa utmaningar vid framställningen. Utifrån dessa hypoteser bestämmer sig Charles M Rice med kollegor för att skapa "genomsnitts-genom": RNA-sekvenser med de vanligast förekommande nukleotiderna på varje plats i genomet. När dessa sedan injiceras i levern hos schimpanser visar flera mätningar att en NANBH-liknande infektion uppstått. Fortsatta studier bekräftar resultatet: HCV kan ensamt orsaka hepatit.

Fakta om hepatit C

Hepatit betyder leverinflammation och orsakas bland annat av virus, som hepatit A-, B- och C-virus. Hepatit A sprids främst via vatten och livsmedel medan hepatit B och C sprids via blod och kroppsvätskor. För hepatit A och B finns det vaccin men inte för hepatit C. Flera av dem som får hepatit B eller C utvecklar en kronisk infektion. Denna kan på sikt leda till skrumplever och levercancer och många är symptomfria tills detta inträffar.

I Sverige sprids hepatit C idag främst via delning av verktyg vid droginjektion men globalt sett även via osäkra rutiner inom hälso- och sjukvården. Hepatit C kan också smitta till exempel vid sexuell kontakt och från mor till barn i samband med graviditet och förlossning. De flesta som får hepatit C kan botas med dagens läkemedel men alla diagnosticeras inte och behandlingen når inte alla. Enligt WHO var uppskattningsvis 71 miljoner människor världen över drabbade av kronisk hepatit C 2015.

Mer information finns bland annat på webbplatserna www.folkhalsomyndigheten.se, www.nobelprize.org/prizes/medicine och www.who.int (sök på "hepatitis c").

Spåra hepatitis C-virus med bioinformatik

En person har drabbats av hepatitis C efter en jorden-runt-resa med flera olika sexuella kontakter. Så inleds en ny bioinformatikövning på Bioresurs webbplats. Elevernas uppgift blir att ta reda på var och när personen smittades, genom att jämföra virusvarianter i ett sekvensbibliotek.

Text: Ammie Berglund



Det fiktiva fallet

Några veckor efter patientens hemkomst påpekade vännerna att både solbrännan och ögonvitorna verkade väldigt gulaktiga. Dessutom upptäckte patienten själv att kisset blivit mörkt och bajset ljust. Till sist sökte patienten vård och hepatitis C-infektionen var ett faktum.

Inkubationstiden för hepatitis C är normalt 1–3 månader från smittotillfället. Läkaren och patienten försöker nu reda ut var och när smittan skett. Hepatitis C omfattas av smittskyddslagen och potentiella smittbärare behöver kontaktas för att hindra smittspridningen.

Arvsmassan hos Hepatitis C-viruset (HCV) utgörs av en RNA-sekvens som varierar så mycket att viruset delas in i olika grupper. För att få veta vilken typ av HCV patienten smittats med har prover lämnats in för genetisk analys. En del av resultatet, en RNA-sekvens från virusets arvsmassa, finns tillgänglig (på Bioresurs webbplats).

En verklig virusdatabas

Patientens HCV-sekvens kan jämföras med kända HCV-sekvenser som finns inlagda i databasen NCBI Virus med verktyget BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), som finns inbyggt i databasen. Många virussekvenser i databasen

är kopplade till en geografisk plats som vi i övningen antar motsvarar ursprunget för viruset. Utifrån resultatet diskuteras var under resrutten (se kartan) patienten har blivit smittad.

Vidare kan man diskutera resultatets användbarhet genom att ta ställning till påståendena nedan. Stämmer de, ja eller nej? Motivera!

1. Stor likhet mellan patientens HCV-sekvens och person X:s HCV-sekvens i databasen pekar på att det är X som smittat patienten.
2. Stor likhet mellan patientens HCV-sekvens och person X:s HCV-sekvens i databasen pekar på att den patienten blivit smittad av kommer från samma geografiska område som X.
3. Flera HCV-sekvenser från samma geografiska område som alla liknar patientens HCV-sekvens stärker påstående 2.
4. Om det var möjligt att få in data för HCV från den person som de facto har smittat patienten skulle man få 100 procent överensstämmelse mellan HCV-sekvenserna.

Tips!

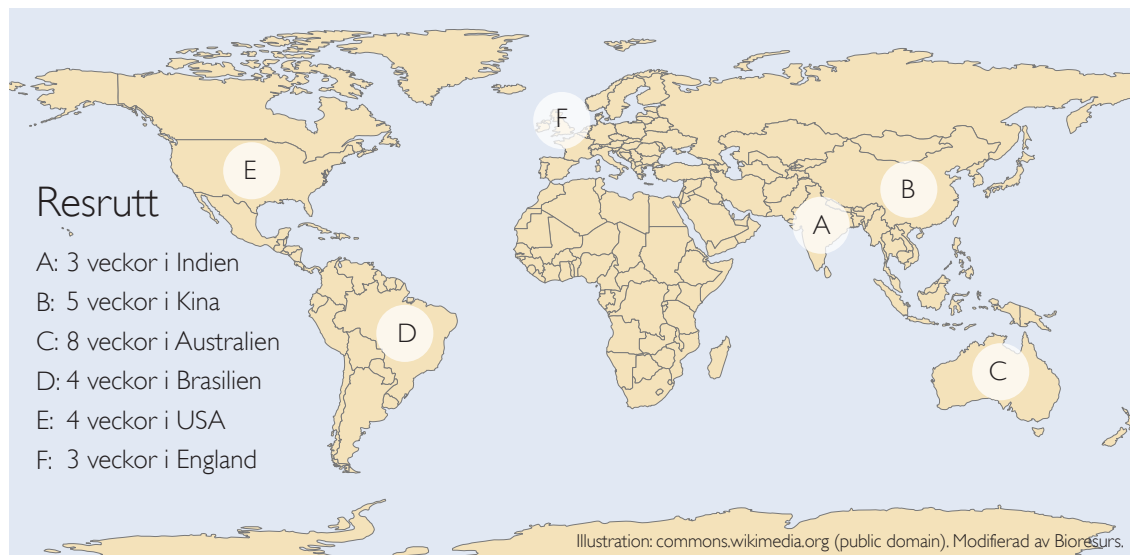
Låt eleverna konstruera egna fiktiva fall när de förstått hur databasen kan användas.

NCBI Virus: www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi



Search by sequence

Use the NCBI BLAST™ tool to find similar viral nucleotide and protein sequences.



Facit?

Virusdatabasen förnyas hela tiden och därmed kan rätt svar variera från dag till dag. Som komplement till övningen på Bioresurs webbplats finns kommentarer som du som lärare kan använda som stöd när resultaten diskuteras.