

Anteckningar till PPT 5

# Medicinska tillämpningar

## 1-2

Undervisningsmaterialet har tagits fram av Gentekniknämndens kansli och Nationellt resurscentrum för biologiundervisning (2024). Gentekniknämnden är en myndighet som ska sprida kunskap om genteknik samt överse en etisk användning av genteknik. Mer information finns på [www.genteknik.se](http://www.genteknik.se).

Detta är del 5 i föreläsningsserien CRISPR/Cas9 och den gentekniska revolutionen.

## 3

### Lärandemål PPT 5:

- Förstå vad mutationer är och hur de kan leda till olika sjukdomar
- Förstå skillnaden mellan om olika sorters mutationer
- Hur genterapi kan användas för behandling av genetiska sjukdom och vad som är möjligt att göra
- Förstå skillnader mellan olika sorters genterapier och kunna jämföra genterapi med CRISPR/Cas9 med andra former av genterapi
- Kunna redogöra för hur man når patientens celler med ex vivo och in vivo
- Kort känna till lagstiftning och godkännande av terapier
- Förståelse för hur CRISPR/Cas9 fungerar som behandling av blodsjukdomarna beta-thalassemi och sicklecellanemi

### Innehållet kan kopplas till:

#### Ämnesplanen i biologi för grundskolan

- Kunskaper om biologins begrepp och förklaringsmodeller för att beskriva och förklara samband i naturen och människokroppen.
- Förmåga att använda biologi för att granska information, kommunicera och ta ställning i frågor som rör miljö och hälsa.

#### Centrala innehållet i biologi för åk 7-9

- Några gentekniska metoder samt möjligheter, risker och etiska frågor kopplade till genteknik.

Ämnesplanen i biologi för gymnasiet

- Kunskaper om biologins begrepp, modeller, teorier och arbetsmetoder samt förståelse av hur dessa utvecklas.
- Kunskaper om biologins betydelse för individ och samhälle.

Centrala innehållet i biologi 1

- Arvsmassans uppbyggnad samt ärftlighetens lagar och mekanismer. Celldelning, dna-replikation och mutationer. Genernas uttryck. Proteinsyntes, monogena och polygena egenskaper, arv och miljö.
- Genetikens användningsområden. Möjligheter, risker och etiska frågor.

Centrala innehållet i biologi 2

- Cell- och molekylärbiologins användningsområden. Möjligheter, risker och etiska frågor.

## 4

Några viktiga begrepp att känna till:

- Vi säger genomredigering och inte genredigering. Det är samma sak, men det är mer korrekt att säga genomredigering eftersom det inte alltid är gener som ändras.
- Gensaxar är de verktyg som används för genomredigering
- Ibland skriver vi CRISPR/Cas och 9:an "saknas", det beror på att fler Cas-enzym kan användas
- CRISPR/Cas9 är den absolut vanligast gensaxen och den vi kommer att fokusera på.

## 5

Låt eleverna fundera och prata en kort stund tillsammans först.

Stöd till diskussion:

- Mutationer är förändringar som uppstår i DNA-sekvensen. De kan uppstå spontant eller på grund av yttre påverkan.
- Spontant uppstår mutationer till exempel när allt DNA i en cell ska kopieras inför en celldelning – kopieringsfel. Mutationer uppstår också när DNA går sönder, till exempel genom viss strålning och cellen lagar DNAt – lagningsfel. Alla har mutationer.
- Om en mutation är bra eller dålig för en individ beror på VAR i genomet den uppstår och vilken slags mutation det är. Mutationer som till exempel uppstår i en gen kan ändra proteinet och därmed en egenskap – egenskapen i sig kan vara positivt eller negativ beroende på i vilken kontext/miljö individen lever.
- Mutationer bidrar till genetisk variation och möjliggör anpassning och evolution.

- En mutation som inte uppstår i en gen har oftast inte någon effekt alls. Bara några procent av genomet består av gener.
- På nästa bild visas exempel på olika mutationer.
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genetik/genetisk-variation/>

## 6

Exempel på olika mutationer:

- Enbaspolymorfier är små substitutioner som till exempel kan innebära att basparet A-T förändras till C-G. I Sverige används ofta termen SNPs som är en förkortning av engelskans *Single Nucleotide Polymorphisms*. En SNP är en typ av punktmutation.
- En insertion är också typ av punktmutation som innebär att enstaka baspar lagts till.
- En deletion innebär att enstaka baspar, eller större delar av en kromosomen, har försvunnit. När det rör sig om enstaka nukleotider är det också en punktmutation.
- En tyst mutation ändrar DNA- men inte aminosyrasekvensen. Det kan ske eftersom flera kodon översätts med samma aminosyra. Till exempel översätts både kodon AGU och AGC med aminosyran serin. En punktmutation som ändrar U till C påverkar därför inte aminosyrasekvensen och proteinet förblir oförändrat. Mutationen märks alltså inte.
- Om en punktmutation istället leder till att aminosyrasekvensen förändras kallas den för en missense-mutation. En sådan mutation ändrar proteinets uppbyggnad och kanske dess funktion beroende på vilken del av proteinet som förändrats. Punktmutationer kan även vara nonsense-mutationer som ändrar ett kodon för en aminosyra till ett stopp-kodon. Detta leder till att tillverkningen avslutas för tidigt och proteinet blir förkortat.
- Om en mutation innebär att nukleotider läggs till eller tas bort i en exon, kan det också innebära att aminosyror läggs till eller tas bort från proteinet. Det sker när antalet nukleotider som omfattas av mutationen är delbart med tre och motsvarar ”jämförbara” kodon. Om antalet inte är delbart med tre så sker istället en förskjutning av hela läsramen och alla kodon som följer blir förändrade. En sådan mutation kallas för en frameshift indel som på svenska ungefär betyder läsramsförskjutning.
- En inversion innebär att delar av kromosomen har hamnat åt fel håll så att DNA-sekvensen blir bakvänd.
- En translokation innebär att en bit av en kromosom bytt plats och hamnat på en annan kromosom.
- En duplikation innebär att en bit av kromosomen kopierats upp så att den upprepas. Uppstår många kopior av samma sekvens kallas det för kopietalsvariation (på engelska Copy Number Variation, som förkortas CNV).
- De största mutationerna innefattar hela kromosomer. Ett välkänt exempel är trisomi på kromosom nummer 21 som ger Down syndrom. Det finns då tre

istället för två kopior av kromosomen nummer 21.

- Om alla kromosomer finns i fler än två kopior, till exempel tre (triploid) eller fyra (tetraploid) överlever oftast inte organismen. Ett undantag är växter där olika former av polyploidi är ganska vanligt utan att individen tar skada. Även en del fiskar och salamandrar är polyploida.
- Mer om mutationer finns även i PPT 1.
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genetik/genetisk-variation/>

## 7

- Det tydligaste exemplet på när mutationer har negativ inverkan på individen är genetiska sjukdomar.
- Vissa sjukdomar är hundra procent ärftliga och uppkommer endast på grund av mutationer som ärvt av en eller båda föräldrarna.
- De flesta sjukdomar är delvis ärftliga. Det innebär att de utvecklas i ett samspel mellan genetiska faktorer och miljöfaktorer.
- Det händer också att mutationer som orsakar sjukdom uppstår under livets gång i somatiska celler (kroppsceller, inte könsceller). Ofta begränsas effekten av en somatisk mutation till enstaka vävnader och organ, som till exempel vid vissa former av cancer.
- Genetiska sjukdomar orsakas ofta av mutationer som uppstått i gener på ett sätt så att aminosyran och det protein som genen kodar för förändras. Proteinet kanske slutar att tillverkas eller blir för kort och tappar sin funktion.
- Det leder till att cellerna inte kan utföra alla sina uppgifter vilket leder till sjukdom.
- Mutationer som uppstår i så kallade reglerande DNA-sekvenser, som har inverkan på hur aktiv en gen är, kan också orsaka sjukdomar.
- Mutationer som leder till en förlorad funktion hos ett protein (loss-of-function) är ofta recessiva, i alla fall om den funktion som proteinerna har kan upprätthållas enbart med hjälp av en fungerande genkopia (heterozygoter får ungefär samma fenotyp som de som helt saknar mutationen).
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genetik/genetisk-variation/>

## 8

- Gemensamt för alla genetiska sjukdomar är att de orsakas av mutationer och inte av till exempel virus eller bakterier. De senare kallas för infektionssjukdomar.
- Genetiska sjukdomar delas upp i fem huvudgrupper (som visas i tabellen och i följande fem bilder).
- Bilderna 9-13 tar upp varje typ av genetisk sjukdom lite mer i detalj.

## 9

- Bilderna 9-12 kan ersättas av sammanfattningen på bild 14.
- Genetiska sjukdomar delas upp i fem huvudgrupper (som presenteras i följande fem bilder).
- I den första gruppen finns de monogena sjukdomarna som orsakas av en, eller flera, mutationer i en enda gen.
- För monogena sjukdomar är det enklare att se ett tydligt nedärvningsmönster. En sjukdom kan till exempel ha en autosomal dominant nedärvning, vilket innebär att mutationen (om den är autosomal) inte sitter på en könskromosom och att det räcker med att man ärvt en mutation, från mamma eller pappa, för att sjukdomen ska bryta ut (om den är fullständigt dominant). Ett exempel är Skelleftesjukan (Ärftlig transtyretinamyloidos – Socialstyrelsen).
- Nedärvningsmönstret ser annorlunda ut om mutationen är recessiv eller skett i en gen som finns på en könskromosom. Ett exempel på könsbunden recessiv nedärvning (mutation i gen på X-kromosom) är hemofili A (blödarsjuka) som orsakas av mutationer i en gen som kodar för en koagulationsfaktor som bidrar till att ett sår slutar blöda (blodet koagulerar). Mutationen leder till att koagulationsfaktorer inte tillverkas vilket leder till att blodet inte koagulerar normalt. Förr i tiden kunde minsta sår för en person med hemofili A vara livshotande. Idag behandlas de med regelbundna injektioner av koagulationsfaktorer (ersättningsterapi) som gör att de kan leva normalt. Blödarsjukdomar finns dock av flera typer med olika nedärvningsmönster, se mer information: Blödarsjuka – Socialstyrelsen.
- Ett klassiskt exempel på autosomal recessiv nedärvning av sjukdom är sickle cell anemi.
- Fler exempel och fakta om denna typ av sjukdomar, se länk till Gentekniknämndens webbsida:
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genetiska-sjukdomar/monogena-sjukdomar/>

## 10

- De polygena sjukdomarna orsakas av mutationer i flera gener. Oftast påverkar mutationerna, i kombination med miljöfaktorer eller livsstilsfaktorer, om en sjukdom bryter ut eller inte. De kallas därför multifaktoriella.
- Multifaktoriella sjukdomar är delvis ärftliga. Man kan ha en förhöjd risk eller en ärftlig benägenhet att drabbas, det brukar pratas om genetiska riskfaktorer.
- Ett kännetecken för en multifaktoriell sjukdom är att risken för en person att drabbas ökar om en nära släkting är sjuk.
- De miljö- och livsstilsfaktorer som kan bidra till om en multifaktoriell sjukdom bryter ut eller inte kan vara maten vi äter, luften vi andas, om vi motionerar, och vilka infektioner vi drabbats av.
- Astma är ett exempel på en sjukdom där miljön spelar en stor roll. En person

kan ha genetiska riskfaktorer för att utveckla astma men gör det bara om det finns luftföroreningar i närmiljön. Även rökning och en hög alkoholkonsumtion är riskfaktorer för många sjukdomar.

- Vissa livsstilsfaktorer har i studier visat sig ha en skyddande effekt. Det går alltså i viss mån att motarbeta sin ärftliga benägenhet att utveckla vissa multifaktoriella sjukdomar, till exempel med motion och bra matvanor.
- Andra exempel på multifaktoriella sjukdomar är Alzheimers och diabetes typ 2.
- Fler exempel och fakta om denna typ av sjukdomar finns på Gentekniknämndens webbsida:
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genetiska-sjukdomar/polygena-och-multifaktoriella-sjukdomar/>

## 11

- Vid mitokondriella sjukdomar fungerar inte cellernas mitokondrier som de ska. Mitokondrier utgör cellers kraftverk som gör att cellen kan få tillgång till användbar energi. Att de gör sitt jobb är avgörande för att kroppens alla celler ska fungera.
- Fungerar de inte så blir det energibrist i kroppen och det drabbar värst de celler som behöver mycket energi, till exempel nervceller i hjärnan och muskelceller.
- Mutationer som orsakar mitokondriella sjukdomar kan uppstå antingen i kärn-DNA eller i mitokondriens egna DNA (mtDNA).
- I mitokondriens kraftverk ingår ungefär 1500 proteiner och bara 13 av dessa kodas av gener i mtDNA. Ändå är det vanligast att mitokondriella sjukdomar orsakas av mutationer i mtDNA. Det beror på att mitokondrierna saknar cellkärnans sofistikerade reparationssystem som ofta lyckas ändra tillbaka och ”laga” mutationer som uppkommer i kärn-DNA.
- Speciellt för mtDNA är att det alltid ärvs ”på mödernet”. Det betyder att en mitokondriell sjukdom som orsakas av mutationer i mtDNA alltid ärvs från mamman. Anledningen är att spermier normalt sett inte för över sina mitokondrier vid en befruktning. De mitokondrier som kommer finnas i en individ härstammar alla från de mitokondrier som fanns i ägget som befruktades.
- När cellerna får energibrist kan en rad mycket allvarliga symtom uppkomma. Särskilt drabbade blir de celler, vävnader och organ som kräver mycket energi som till exempel muskelceller och hjärnceller. När dessa får energibrist kan symtom som hjärnskador och muskelförtvinning uppstå.
- I varje cell finns många mitokondrier och därmed många kopior av mtDNA. En sjukdomsalstrande mutation kan därför finnas i vissa, men inte alla mitokondrier. Detta fenomen kallas för heteroplasm.
- De mitokondrier med, och de utan mutationen är slumpvist fördelade i kroppen och antalet varierar dessutom mellan individer. Hur allvarlig sjukdomen blir, vilka symtom som uppstår och när sjukdomen bryter ut kan därför variera kraftigt mellan patienter som tillhör samma familj.

- Mutationer som stör mitokondriernas funktion kan leda till diverse sjukdomar som är ovanliga, men ofta allvarliga.
- Ett exempel är Leighs syndrom som drabbar cirka ett nyfött barn per år i Sverige. Mutationer som stör mitokondriens funktion ger brist på tillgänglig energi i vävnaderna och en ökad mängd mjölksyra (laktat) med surt pH, vilket skadar cellerna i de drabbade områdena. Detta berör främst hjärnan och leder till att cellerna i hjärnan dör. Få barn med detta syndrom överlever i mer än fem år. Leighs syndrom – Socialstyrelsen
- Fler exempel och fakta om denna typ av sjukdomar finns på Gentekniknämndens webbsida:
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genetiska-sjukdomar/mitokondriella-sjukdomar/>

## 12

- Kromosomala sjukdomar medför ibland intellektuella funktionsnedsättningar och missbildningar, men det finns en stor variation både i symptom och svårighetsgrad – även bland personer med samma kromosomavvikelse.
- De orsakas av mutationer som innefattar hela, eller delar av, kromosomer. Bitar av en kromosom kan ha duplicerats eller försvunnit.
- Oftast finns kromosomavvikelsen redan i det befruktade ägget men den kan också uppstå när det befruktade ägget har delat sig några gånger. Då uppstår något som kallas för kromosomal mosaicism som innebär att olika celler har olika antal kromosomer.
- Det händer också att kromosomavvikelse uppkommer senare i livet och då bara i vissa celler och vävnader.
- Två exempel på kromosomavvikelse som det går utmärkt att leva med är Downs syndrom och XYY syndrom.
- Fler exempel och fakta om denna typ av sjukdomar, se länk till Gentekniknämndens webbsida:
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genetiska-sjukdomar/kromosomavvikelse/>

## 13

- Till genetiska sjukdomar räknas också de som orsakas av mutationer som uppstår i vävnader under livets gång. Exempel på detta är vissa former av cancer.
- Lite förenklat är en cancercell en cell som delar sig okontrollerat. Det orsakas av att en eller flera mutationer uppstått i gener som påverkar just de kontrollmekanismer som styr celldelningen.
- Mutationerna kan ha uppstått när till exempel cellerna i lungorna utsätts för rökning (lungcancer) eller cellerna i huden för radioaktiv strålning (vissa former av hudcancer).

- Cancer är komplicerat och kan orsakas både av ärftliga och förvärvade mutationer.

## 14

Bilden är animerad så att pilarna som markerar de typer av sjukdomar som kan lämpa sig för genterapi kan visas efter att man diskuterat frågan.

- Gemensamt för alla genetiska sjukdomar är att de orsakas av mutationer och inte av till exempel virus eller bakterier. De senare kallas för infektionssjukdomar.
- För ett fåtal genetiska sjukdomar finns det tillgång till genterapi. De som används idag är framtagna till en handfull monogena sjukdomar.
- De monogena sjukdomarna är enklare måltavlor eftersom de orsakas av mutationer i en gen som kan ersättas med en gen utan mutation (terapeutisk gen).
- Det finns även ett antal godkända terapier för några former av cancer, som är en kombination av både en genterapi och en immunterapi (mer om detta senare i presentationen).

## 15

Låt eleverna diskutera skillnaden mellan icke-ärftlig (somatisk) och ärftlig genterapi.

- När man talar om genterapi är det viktigt att skilja på vilka slags celler som används, eftersom det avgör om den genetiska förändring, som genterapin ju innebär, blir ärftlig till nästa generation eller inte. Det avgör också om utförandet är lagligt eller inte.
- Den form av genterapi som används i behandlingar idag är så kallad icke-ärftlig, eller somatisk genterapi. Det innebär att somatiska celler modifieras med en ny gen. Eftersom somatiska celler inte är inblandade i reproduktionen påverkas bara den enskilda individen och den nya genen "stannar" i patienten och överförs inte till nästa generation.
- När könsceller (ägg, spermier) eller befruktade ägg modifieras kallas det för ärftlig genterapi. När könsceller smälter samman vid befruktningen och en ny individ bildas, kan genetiska förändringar i dessa celler överföras till avkomman.
- Ärftlig genterapi är inte lagligt att utföra. Det är dock tillåtet att forska på ägg som befruktats in vitro upp till 14 dagar efter befruktningen. Det är viktigt att påpeka att de modifierade äggen inte får föras in i en kvinnas livmoder där de kan leda till en graviditet.

## 16

- Genterapier tillhör gruppen avancerade läkemedel och är utvecklade för behandling av genetiska sjukdomar. Det finns tre kategorier av genterapier:
- Den första kategorin har fått en asterisk eftersom den inte är en genterapi enligt alla definitioner. Den baseras på korta syntetiska oligonukleotider som



hämmar genuttrycket i cellen genom att på olika sätt inaktivera mRNA så att mindre protein bildas från en viss gen.

- (mer om detta i nästa bild)
- Den hittills vanligaste är de som baseras på att nytt DNA, en terapeutisk gen, tillförs patientens celler med hjälp av en virusvektor (fördjupas senare).
- I den andra kategorin finns genomredigerande behandlingar som baseras på att DNA redigeras med hjälp av gensaxar, som t.ex. CRISPR/Cas9. I den här kategorin finns inga terapier som är marknadsgodkända i EU ännu men många testas kliniskt.

## 17

- Oligonukleotider är korta, i det här sammanhanget syntetiska RNA-sekvenser som används för att "tysta" gener som orsakar sjukdom. Det här ändrar inte DNA så enligt vissa definitioner är det inte en genterapi.
- Antingen använder man ett antisense-RNA som binder till ett mRNA så att det inaktiveras, eller ett interfererande RNA som bryter ner mRNA. I båda fallen leder det till att mRNA inte översätts till ett protein. Det är användbart när en sjukdom beror på att för mycket protein tillverkas eller om proteinet är felaktigt uppbyggt.
- Det finns flera behandlingar som baseras på oligonukleotider som är godkända inom EU och ännu fler i USA.
- Finns behandling mot till exempel Skelleftesjukan (transtyretinamyloidos). För samma sjukdom prövas en CRISPR/Cas9-baserad genterapi som beskrivs senare i presentationen.

## 18

- Celler bildas och dör i stort antal hela tiden i kroppen. Enbart immunsystemet producerar flera miljoner celler per sekund. Lika många celler dör, och nedbrytningsprodukterna måste tas om hand och återvinnas. Proteinet ADA bryter ner en av byggstenarna i generna, en så kallad nukleinsyra.
- Mutation i genen ADA medför ADA-brist (adenosindeaminasbrist). Vid ADA-brist drabbas ett protein som är nödvändigt för nedbrytning av kromosomerna.
- Utan ADA ansamlas ämnen som är giftiga för T- och B-cellerna. Därför dör dessa celler och en svår kombinerad immunbrist blir resultatet. ADA finns i kroppens alla celler, och därför har barn med ADA-brist symtom också från andra organ.
- Det är en i Sverige mycket ovanlig form av svår kombinerad immunbrist. I resten av världen anses dock ADA-brist utgöra 10–20 procent av sjukdomsgruppen, med en högre andel i Somalia och Mellanöstern där släktskap mellan föräldrarna är vanligt.
- 1990 gjordes det första försöket att bota en patient. Det var en ung flicka med

ADA-SCID, en medfödd immunbristsjukdom som orsakas av mutationer i genen ADA. Patienten fick en ny ADA-gen som omedelbart gav en symtomlindring och försöket såg ut att bli en succé. Dock försvann effekten. Troligtvis så hände något med de modifierade cellerna som gjorde att de inte delade sig.

- År 1999 kom ett stort bakslag för genterapifältet när en ung patient avled i ett kliniskt försök till följd av genterapi. Dödsorsaken var att flera av patientens organ kollapsade när immunförsvaret reagerade kraftigt på den virusvektor som användes. Detta trots att viruset som användes var modifierat och försvagat.
- Efter dödsfallet startade en debatt om riskerna med genterapi och berörda myndigheter blev mer restriktiva med att utfärda tillstånd för kliniska prövningar.

## 19

- År 2000 visade forskare för första gången att genterapi kunde ge en bestående behandlingseffekt.
- Patienter, återigen med immunbristsjukdomen X-SCID (den här gången med orsakande mutationer på X-kromosom, därav namnet) mottog en genterapi som fungerade och gav bestående effekt.
- Bakslaget bestod i att några av patienterna utvecklade cancer, det har nämligen visat sig vara den andra stora risken som genterapifältet har brottats med, att viruset kilar in den terapeutiska genen, eller rester av virus-DNA på ett sätt i patientens genom så att onkogener aktiveras med okontrollerbar celledning som följd.
- 2003 blev Kina det första land i världen som godkände en genterapi, långt innan EU och USA följde efter.
- Idag (2024) är 13 genterapier godkända inom EU och samtliga är alltså ifrån den kategori genterapier där en virusvektor används för att föra in en terapeutisk gen.
- Onkogener är gener som ändrar grundläggande egenskaper hos celler, som celltillväxt och cellrärlighet, och därmed orsakar tumörceller.

## 20

- Tillbaka till hur genterapi fungerar:
- Vid den hittills vanligaste formen av genterapi förs en ny gen in i patientens celler. Inne i cellen bildas det nya normala proteiner som kompenserar för den muterade genen och de proteiner som orsakar sjukdom.
- Genterapin kan liknas vid en organtransplantation där en ny gen förs in i kroppen istället för ett nytt organ. Den nya genen benämns ibland för terapeutisk.
- För att få in den nya genen i cellerna så är den hittills vanligaste metoden att använda en virusvektor = virus som transporterar nytt DNA in i en cell. (Mer info på kommande bilder)

## 21

- Redan på 60-talet upptäckte forskare att virus, som är mycket mindre än en mänsklig cell, kan ta sig in hela vägen till cellkärnan hos en värdorganism och lämna av sitt eget genetiska material. Det är ett sätt för viruset att kapa värdcellens proteintillverkning så att det producerar de proteiner som viruset behöver för att dela sig och spridas. Virus har själva ingen proteintillverkning utan är beroende av en värdcell för att tillverka de proteiner som viruset behöver.
- Vissa virus fogar in sitt genetiska material (DNA eller RNA) i värdorganismens DNA och andra lämnar det löst bredvid. I båda fallen kommer det att transkriberas till ett mRNA och föras ut till ribosomerna utanför cellkärnan som tillverkar proteiner.
- Forskare förstod snabbt att det går att använda virus för att transportera annat genetiskt material än virusets egna, till exempel en terapeutisk gen.
- För att en ny gen utan mutationer ska komma på plats inne i cellen används virus som transportör. Viruset har modifierats genetiskt så att det inte kan spridas eller orsaka sjukdom. De kallas för virusvektorer eller virala vektorer.
- När en gen förs in i en cell med hjälp av en virusvektor kallas det för transduktion.
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genterapi-2/sa-fungerar-genterapi/>

## 22

- Lipida nanopartiklar är pyttesmå fettbubblor som har visat sig passa bra för att leverera RNA till celler (mRNA-vaccin!). De fungerar även för att leverera CRISPR/Cas9 i form av RNA (ett guide-RNA i färdig form och ett Cas9 mRNA som inne i mottagarcellen översätts till ett färdigt Cas9-protein). Kan designas med ett protein på ytan som kopplar till specifika målceller.
- Elektroporering är en metod för att överföra plasmider och andra former av DNA till celler. Elektroporering går ut på att celler och DNA appliceras i ett elektriskt fält vilket öppnar upp tillfälliga håligheter i cellens membran, igenom vilka plasmiden kan passera in i cellen.
- För transport in i växtceller används *Agrobacterium* eller genkanon. För mer information om modifiering av växtceller se PPT 4.

## 23

- Det är vanligast att den terapeutiska genen förs in i patientens celler ex vivo vilket betyder "utanför kroppen".
- En grupp celler isoleras t.ex. ur ett ryggmäragsprov. Den nya genen förs in i cellerna i ett laboratorium. Vilka celler som är målceller beror på vilken sjukdom genterapin ska behandla.

- Sedan förökas cellerna i regel upp i antal (man låter dem dela på sig så att det blir fler celler med den nya genen) och förs tillbaka till patienten som behandling.
- Fördelen med ex vivo förfarandet är att man enklare kan kontrollera vilken typ av celler som förändras och att bara celler med den nya genen förs tillbaka till patienten.
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genterapi-2/sa-fungerar-genterapi/>

## 24

- Ex-vivo genterapi kan krävas när målcellerna inte kan isoleras, till exempel synceller i ögat eller celler i en muskel, som inte kan tas ut och återföras.
- Se exempel på nästa sida.

## 25

- Ett exempel på en in vivo genterapi som är godkänd inom EU är Luxturna som är en behandling för retinal dystrofi, en form av ärftlig blindhet.
- Sjukdomen beror på en mutation i genen PRE65 som leder till en brist på ett enzym som krävs för att fotoreceptorcellerna (tapparna och stavarna) ska fungera. Genterapin ges som en injektion i ögats näthinna (retina) där det levererar en ny RPE65-gen som översätts till ett funktionellt enzym. En virusvektor med terapeutisk gen ges direkt till synceller i ögat.
- Effekten av genterapin har varit olika men för de flesta förbättras synen efter behandlingen.
- Luxturna används i Sverige. Första svenska patienten fick behandlingen i september: Ny gen till ögat kan rädda synen 21 september 2022 - Vetenskapsradion Nyheter | Sveriges Radio, <https://sverigesradio.se/avsnitt/ny-gen-till-ogatkan-radda-synen>
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genterapi-2/sa-fungerar-genterapi/>

## 26

- Till genterapier räknas också en typ av cancerbehandlingar som heter CAR-T-cellterapi. De räknas också som en immunterapi eftersom patientens egna immunceller (T-celler) modifieras så att de bättre känner igen och dödar cancerceller.
- Både en genterapi och en immunterapi.
- T-cellerna modifieras med en gen som kodar för chimär antigen receptor och som förkortas CAR.
- Med CAR blir T-cellerna bättre på att upptäcka cancercellerna via ett specifikt protein som finns på cancercellernas utsida. Ibland modifieras T-cellerna

ytterligare för att höja deras reaktivitet på cancerceller.

- Det är T-celler som isoleras och utrustas med en ny receptor (CAR) som känner igen och dödar cancerceller.
- De CAR-T-cellterapierna som utvecklats och godkänts hittills är mot cancer i lymfsystemet, blodet och multipelt myelom.
- CAR-T-cellterapierna kan vara mycket effektiva, till exempel så har symtomen avtagit hos 85 % av de patienter med akut lymfatisk leukemi som fått en terapi som heter Kymirah. Efter ett år hade fler än hälften inte drabbats av återfall.
- Det finns en handfull CAR-T-cellterapierna som är godkända inom EU och några används hittills i Sverige.
- CAR-T är vanligast som ex-vivo-behandling, men kan även ges som in vivo.
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genterapi-2/sa-fungerar-genterapi/>

## 27

- Som fördjupning kan CAR-T-cellterapien KYMIRAH™ visas: <https://www.youtube.com/watch?v=tYbREMOveWk>
- Det är en behandling av akut lymfatisk leukemi (blodcancer) och storcelligt B-cellslymfom (cancer i lymfsystemet). B-celler som ger upphov till cancer, har CD19 på sin yta.

## 28

- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genterapi-2/genterapi/>

## 29

Låt eleverna fundera en stund först.

- Med CRISPR/Cas9-teknik kan befintligt DNA ändras i cellen. Man behöver alltså inte föra in nytt DNA, till exempel en ny gen som är fallet med de genterapierna som nämnts tidigare.
- Här kan man poängtera skillnaden mellan att föra in nytt DNA och att ”korrigera” sjukdomsalstrande mutationer eller stänga av gener som genererar sjukdom etc med CRISPR/Cas9.
- Fortsättning på nästa sida.

## 30–31

- Med CRISPR/Cas9-teknik kan befintligt DNA ändras i cellen. Man behöver alltså inte föra in nytt DNA, till exempel en ny gen som är fallet med de genterapierna som nämnts tidigare.

- Det går dock att använda CRISPR/Cas9 till att föra in nytt DNA (som en terapeutisk gen), men det är inte det vanligaste användningsområdet.
- Här är några exempel på vad man kan göra med CRISPR/Cas9:
- Det hittills vanligaste och enklaste förfarandet är att stänga av en gen. När Cas9 klipper av en DNA-sekvens så induceras en mutation, en eller ett fåtal baspar försvinner eller tillkommer. Det leder till att läsramen ändras och ett stoppkodon kommer att dyka upp i sekvensen vilket i sin tur leder till att det fullständiga proteinet inte tillverkas. I praktiken blir det som att genen har stängts av.
- Det går också att ändra en specifik mutation och på så sätt ”korrigera” en mutation som orsakar sjukdom genom att föra in en mall till lagningen. Men CRISPR/Cas9 är lite klumpigt eftersom utfallet av mutationen inte är helt lätt att styra (se PPT 3 om homologistyrdd reparation). Den tekniken är fortfarande i sin linda.
- En mall kan också vara en längre DNA-sekvens än den ursprungliga, det är alltså möjligt att även föra in nytt DNA, t.ex. en gen, med CRISPR/Cas9, men det är inte det enklaste och inte det vanligaste användningsområdet.

## 32

- Det här kommer troligen att ändras inom 2023/2024 – uppdatera efter hand se: <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genterapi-2/genterapi/>
- I kliniska studier prövas nya läkemedel på människor. De kliniska prövningarna föregås av en lång fas av pre-klinisk utveckling av läkemedlet, utvärdering av toxicitet, och tester på försöksdjur.
- Det delas in i fas 1,2 och 3. I den första kliniska fasen prövas läkemedlet i regel på friska frivilliga. I andra fasen en mindre grupp patienter, och i sista fasen i en större grupp patienter.
- När genterapier prövas så slås fas 1 och 2 ihop eftersom det inte är rimligt att ”pröva” en bestående genterapi i en frisk person. För att få etiskt tillstånd att starta en kliniskt prövning och för att sedan gå vidare från fas 1 till 2 och sedan 3, krävs att tidigare resultat visar att läkemedlet verkar säkert att använda och ger en positiv behandlingseffekt.
- En genterapis väg från forskningslaboratoriet till patienter på svenska sjukhus. När en genterapi godkänts i EU så görs i regel en bedömning i Sverige ifall regionerna bör använda den nya behandlingen eller inte. Rekommendationerna lämnas av rådet för nya terapier (NT-rådet) i nära samarbete med Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. NT-rådet består av experter från Sveriges alla regioner. Rådet ska säkerställa en rättvis, jämlik och ändamålsenlig användning av läkemedel så att gemensamma resurser nyttjas på bästa sätt. Bedömningen baseras på den etiska plattformen (principer som beslutats av Sveriges riksdag) och en hälsoekonomisk värdering av läkemedlet. I en hälsoekonomisk värdering vägs kostnaden för läkemedlet mot samhällets vilja att betala för det.

## 33

- Den genterapi som var den första att prövas in vivo i patienter är utvecklad för behandling av en sjukdom som kallas Skelleftesjukan. Ett mer vetenskapligt namn är ärftlig transtyretinamyloidosis.
- Sjukdomen orsakas av en mutation i genen TTR som kodar för ett protein som heter för transtyretin. Namnet Skelleftesjukan kommer från att mutationen är vanligare i norra Sverige.
- Transtyretin tillverkas främst av leverceller. För personer med mutationer i TTR tillverkas proteinet felaktigt och klumpar ihop sig vilket skadar vävnader och organ. Det kan uppstå symtom från många delar av kroppen, personen drabbas av känselbortfall, muskelförsvagning och rubbningar i hjärt- och njurfunktion.
- Sjukdomen är livshotande om patienten inte får behandling.
- I genterapin NTLA-2001 som utvecklats för att behandla Skelleftesjukan så riktas gensaxen CRISPR/Cas9 mot TTR genen. En mutation induceras vid lagningen som stänger av genen.
- Det leder till att proteinet som tillverkas felaktigt slutar att tillverkas.
- <https://www.genteknik.se/crispr-baserad-genterapi-mot-skelleftesjukan/>

## 34

- Den här CRISPR/Cas9-baserade genterapin transporteras in i sjukdomens målceller med lipida nanopartiklar. Målcellerna är i det här fallet leverceller som är de celler som ansvarar för tillverkningen av felaktigt transtyretin.
- Lipida nanopartiklar är pyttesmå fettbubblor som passar bra att transportera RNA-baserade läkemedel med. Metoden testades storskaligt under covid-19 pandemin. Fick ni covid19 vaccin från Pfizer/BioNTech eller Moderna? Det var mRNA i nanopartiklar!
- I den här genterapin så transporteras hela CRISPR/Cas9 in i cellerna i formen RNA: ett guide-RNA i sin färdiga form och ett mRNA som kodar för Cas9 som inne i cellen översätts till ett färdigt Cas9 protein som kopplas samman med guide-RNAt.
- Guide-RNAt söker igenom DNA i cellen efter "sin" sekvens i TTR-genen, när den binder gör Cas9 ett klipp. Cellens reparerar skadan och en mutation uppstår som stänger av genen, vilket i sin tur leder till att det felaktiga transtyretinet slutar tillverkas.
- Genterapin heter i nuläget NTLA-2001™ är utvecklat av Intella Therapeutics och forskare från UK och NZ. Den är ännu inte godkänd utan testas bara i kliniska studier.
- Mer om ApoE.s funktion i nästa bild.

## 35

- Det går att sätta en adresslapp på en lipid nanopartikel. I den här genterapin har nanopartikeln ett protein på ytan som heter ApoE (apolipoprotein E) som binder till en receptor LDL (low density receptor) som finns på leverceller. LDL ombesörjer olika fettpartiklars transport genom cellmembranet.
- Lipida nanopartiklar med CRISPR/Cas9 kommer att anträffa leverceller efter att ha injicerats i blodet eftersom allt blod passerar levern. När ApoE fastnat på LDL så tas nanopartikeln upp av cellen via endocytos.
- Se fortsättning på nästa bild...

## 36

- Inne i cellen bryts den lipida nanopartikeln ned och Cas9 i form av mRNA och guide-RNA:t hamnar i cytoplasman. Ribosomerna översätter informationen i Cas9 mRNA till ett Cas9 protein som bildar komplex med guideRNA.
- Komplexet tar sig in i cellkärnan och genomredigeringen utförs, det vill säga en mutation induceras i TTR som leder till att genen stängs av.

## 37

- Referens: Gillmore et al., CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. NEJM Aug 5 2021

## 38

- <https://www.svt.se/nyheter/lokalt/vasterbotten/genen-for-mats-skelleftesjuka-klipptes-bort-kan-ha-raddat-hans-liv>

## 39

- Den genterapi som baseras på CRISPR/Cas9-teknik och som kommit allra längst är utvecklad för två olika sjukdomar som heter  $\beta$ -thalassemi och sicklecellanemi som båda är hemoglobinsjukdomar. De orsakas av olika mutationer i genen HBB.
- Sjukdomarna innebär att det hemoglobin som bildas på olika sätt inte fungerar som det ska, och dess roll att transportera syre till kroppens vävnader och organ försämras. Mer detaljer om sjukdomarna och hemoglobinet uppbyggnad och funktion kommer senare.

## 40

- En funktionell hemoglobinmolekyl består av fyra subenheter, fyra separata polypeptidkedjor som binder till varandra. Var och en av dessa har en hemgrupp.
- Hemgruppen har en järnjon bunden till sig. Varje hemgrupp kan binda en syrgasmolekyl, så en hemoglobinmolekyl kan totalt sett binda fyra syrgasmolekyler.



## 41

- Det finns en annan form av hemoglobin som tillverkas under fostertiden och några månader efter födseln. Det kallas för fetalt hemoglobin och har samma uppgift som adult hemoglobin.
- Det består av samma alfa-globinkedjor som adult hemoglobin men istället för två beta-globinkedjor så har det två gamma-globinkedjor.

## 42

- Trots att de orsakas av mutationer i samma gen så är de här två sjukdomarna olika.
- Det finns även skillnader mellan patienter med B-thalassemi beroende på exakt vilken mutation de har, men symtomen kommer från att för få beta-globinkedjor bildas, vilket ger ett överskott på  $\alpha$ -globinkedjor. Dessa bildar olösliga fällningar som skadar de röda blodkropparnas membran så att de lätt spricker. Det ger blodbrist med bland annat trötthet, blekhet och hämrad tillväxt till följd, om inte sjukdomen behandlas, vilket oftast görs med blodtransfusioner.
- Sicklecellanemi är en allvarligare sjukdom. Den beror på en specifik mutation som ger förändringar i beta-globinkedjan. De röda blodkropparna antar formen av en skära, och därav namnet. Sickle betyder skära på engelska. De röda blodkropparna hos en person med sicklecellanemi är kortlivade och klumpar lätt ihop sig vilket leder till blodproppar och akut blod och syrebrist i olika organ. Det är mycket smärtsamt och patienter behandlas med smärtstillande.
- Båda dessa sjukdomar kan vara livshotande utan behandling.

## 43

- Trots att de orsakas av mutationer i samma gen så är de här två sjukdomarna olika.
- Det finns även skillnader mellan patienter med B-thalassemi beroende på exakt vilken mutation de har, men symtomen kommer från att för få beta-globinkedjor bildas, vilket ger ett överskott på  $\alpha$ -globinkedjor. Dessa bildar olösliga fällningar som skadar de röda blodkropparnas membran så att de lätt spricker. Det ger blodbrist med bland annat trötthet, blekhet och hämrad tillväxt till följd, om inte sjukdomen behandlas, vilket oftast görs med blodtransfusioner.
- Sicklecellanemi är en allvarligare sjukdom. Den beror på en specifik mutation som ger förändringar i beta-globinkedjan. De röda blodkropparna antar formen av en skära, och därav namnet. Sickle betyder skära på engelska. De röda blodkropparna hos en person med sicklecellanemi är kortlivade och klumpar lätt ihop sig vilket leder till blodproppar och akut blod och syrebrist i olika organ. Det är mycket smärtsamt och patienter behandlas med smärtstillande.
- Båda dessa sjukdomar kan vara livshotande utan behandling.

## 44

- Tillverkningen av HbF bromsas till förmån för adult hemoglobin (HbA) av en transkriptionsfaktor som heter BCL11A.
- Transkriptionsfaktorer = proteiner som styr geners aktivitet. I detta fallet fungerar BCL11A som en repressor som hämmar uttrycket HbF.
- Vissa personer har en mutationen i BCL11A-genen som hämmar transkriptionsfaktorn så att den inte kan bromsa tillverkningen av HbF. Personer med den mutationen som också har hemoglobinsjukdom har mildare eller inga symtom alls.
- Det innebär att HbF kan kompensera för bristen av fungerande HbA. Det stöds också av att symtomen på hemoglobinsjukdom kommer först när halten HbF avtar.
- I bilden ser man skillnaden mellan fetalt och vuxet hemoglobin, där fetalt består av alfa och gamma, medan vuxet består av alfa och beta.
- Bra att stanna upp här och visa för att förstå lösningen med CRISPR på nästa bild.

## 45

- Vilka gener som uttrycks beror på signaler som cellen mottar. Signalerna kan uppstå inne i cellen, komma från närliggande celler eller genereras av förändringar i miljön som omger cellen och organismen. På så sätt kan cellen i realtid anpassa sina uppgifter och vilka proteiner som tillverkas till en rådande situation.
- Signalerna som cellen tar emot omvandlas till att transkriptionsfaktorer aktiveras. Det i sin tur leder till att uttrycket av en eller flera gener förändras. Signalerna blir som en beställning av vilka proteiner som behövs, och transkriptionsfaktorer verkställer beställningen.
- Transkriptionsfaktorer styr uttrycket av en gen i samband med transkriptionen, när informationen i genen läses av och en arbetskopie i form av ett mRNA bildas. mRNA används sedan som en mall vid proteintillverkningen (translationen).
- För att en gen ska transkriberas krävs det att den först aktiveras. Det gör den med hjälp av en grupp generella transkriptionsfaktorer som är gemensamma för alla gener. Den här gruppen transkriptionsfaktorer ser till att DNA-strängarna separeras så att genen blir tillgänglig för att läsas av. De lockar även enzymet RNA-polymeras II att binda till genens promotor och starta transkriptionen.
- Det finns även specifika transkriptionsfaktorer som var och en styr uttrycket av en eller ett fåtal gener. De binder vanligtvis längre ifrån genen, i icke-kodande DNA-sekvenser som kallas reglerande DNA-sekvenser (= reglerande element). Detta är en del av DNA-sekvensen som är ett bindningställe för transkriptionsfaktorerna.

- En specifik transkriptionsfaktor kan vara en aktivator och främja transkriptionen, och till exempel hjälpa RNA-polymeraset att binda till promotorn. En specifik transkriptionsfaktor kan vara en repressor och hindra transkriptionen (binder till en DNA-region som kallas enhancer).
- Den kan också vara en repressor och hindra transkriptionen (binder till en DNA-region som kallas för silencer).
- De specifika transkriptionsfaktorerna samverkar ofta i stora nätverk där ”summan” av aktivatorer och repressorer ökar eller minskar genuttrycket.
- Stora delar av arvsmassan styr på detta sätt geners aktivitet och ligger bakom mycket av den variation vi ser mellan arter och mellan individer inom en art.
- <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genetik/arv-och-miljo-reglering-av-genuttryck/>

## 46

- Den genterapi som baseras på CRISPR/Cas9-teknik och som kommit allra längst är utvecklad för sjukdomarna  $\beta$ -thalassemie och sicklecellanemi.
- Måltavlan för genterapi är inte den muterade gen som orsakar sjukdomen utan genen BCL11A som bromsar tillverkningen av fetalt hemoglobin. Strategin är att stänga av den, så att bromsen lättas och cellerna återupptar tillverkningen av fetalt hemoglobin som man ju i andra studier sett kan kompensera för brist av fungerande vuxet hemoglobin.
- EU-kommissionen har beviljat ett villkorat godkännande (2024-02-13) för genterapi Casgevy. Det är den första CRISPR/Cas9-baserade behandling som når patienter utanför kliniska prövningar. Samma behandling har godkänts i Storbritanniens och i USA under de sista månaderna av 2023.
- Läs mer: <https://www.genteknik.se/varldens-forsta-crispr-terapi-godkand-i-storbritannien/>
- Referens: Frangoul et al., CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia. NEJM Dec 5 2020

## 47

- Casgevy är en ex vivo behandling där patientens blodbildande stamceller redigeras utanför kroppen.
- Cellerna genomredigeras på labb. CRISPR/Cas9 förs in i cellerna med elektroporering det vill säga att små porer öppnas tillfälligt i cellens membran när en elektrisk spänning tillförs som gör det möjligt för CRISPR/Cas9 att slinka igenom.
- Guide-RNA:t i CRISPR/Cas9 är designat så att det binder till en reglerande region i genen BCL11A. Det exakta platsen är en så kallad enhancer (en reglerande region som förstärker genuttrycket), dit transkriptionsfaktorer (aktivatorer) binder för att genen ska uttryckas i röda blodkroppar.
- Med CRISPR/Cas9 induceras en mutation som förstör bindningsstället, aktiva-

torn kan inte binda och BCL11A stängs av.

- Då BCL11A kodar för en transkriptionsfaktor som bromsar tillverkningen (en s k repressor) av fetalt hemoglobin genom att hämma uttrycket av gamma-globulinkedjor, kommer den inducerade mutationen leda till "bromsen" försvinner.
- Utan en aktiv transkriptionsfaktor som hämmar tillverkningen av gamma-globulinkedjor så återupptar cellerna tillverkningen av gamma-kedjor som kopplar ihop sig med alfa-kedjor till fetalt hemoglobin.
- De genomredigerade cellerna förökas upp och återförs till patienten som behandling och cellerna tillverkar fetalt hemoglobin som kompenserar för icke-funktionellt adult hemoglobin.
- Casgevy behandlar hemoglobinsjukdomarna beta-thalassemi och sicklecellanemi. Företagen Vertex och CRISPR Therapeutics påbörjade samarbete 2015, genterapin hette tidigare CTX001.
- Referens: Frangoul et al., CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia. NEJM Dec 5 2020
- <https://www.genteknik.se/forsta-crispr-baserade-genterapin-visar-behandlingeffekt/>

## 48-49

- Många patienter har fått den här genterapin inom ramen för kliniska studier. Samtliga har gynnats, de genomredigerade cellerna finns kvar vilket innebär att de delar sig vilket är nödvändigt för långvarig effekt. Den totala mängden hemoglobin har ökat i patienternas blod och består framför allt av fetalt hemoglobin. Patienterna är i stort sett inte längre i behov av den behandling de tidigare var beroende av i form av blodtransfusioner och smärtstillande.
- Förändringar kommer att ske inom 2024, för uppdateringar se: <https://www.genteknik.se/genetik-och-genteknik/genmodifierade-organismer-gmo/manniska-och-medicin/genterapi-2/genterapi/>
- <https://www.genteknik.se/varldens-forsta-crispr-terapi-godkand-i-storbritannien/>

## 50

- En stor skillnad är att nytt DNA inte behöver föras in i cellen, utan CRISPR/Cas kan ändra i befintligt DNA. (Sedan vet vi ju vid detta laget att samma teknik kan användas för att föra in nytt DNA.)
- Om inte nytt DNA förs in är det genterapi? I exemplet Casgevy så är det inte ens en proteinkodande gen som redigeras utan ett reglerelement (enhancern). Det kan komma att kallas genomredigerande behandling, kanske genomkirurgi?
- De här behandlingarna är oerhört dyra. En dos av genterapin Zolgensma™ kostade ursprungligen ca 20 miljoner. Nu har ett avtal slutits om ett något reducerat pris men det är på begäran av företaget hemligt. Det finns ett alterna-

tiv, som rekommenderas till patienter av mildare sjukdomstyp som baseras på oligonuklotider. Den behandlingen kostar ca 5 miljoner första året och måste fyllas på vartefter, så den terapin fortsätter att kosta några miljoner om året i resten av patientens liv.

- CAR-T-cellterapi kostar runt 3 till 5 miljoner kronor.
- Vem ska betala? Regionerna? En statlig fond? Betalar vi för att bota en patient eller behandlar vi. Pga. att genterapiers inte funnits så länge så kan man ju inte med säkerhet veta att inte sjukdomen kommer tillbaka. Men om det är en botande behandling, vad vill samhället betala för det, samma patient kommer ju inte behöva någon annan kostsam behandling.