

KUNSKAPSKRYSSNING 2019





Den nya gentekniken

hopp och hot

Magnus Lundgren

Uppsala universitet

magnus.lundgren@scilifelab.uu.se



Vad är jag egentligen?

- Resultat av genetiskt lotteri
- 3,2 miljarder DNA-baser i genomet
- 20-25 tusen gener
- 40 000 miljarder mänskliga celler (och lika många mikrober)



Vad säger mina gener om mig?

- Fräknig, blå ögon, rött hår
- Laktostolerant
- Låg känslighet för svettlukt
- Känslig för blodförtunnande medel
- Inga (kända) anlag för ärftliga sjukdomar
- Topp 6 % Neandertal-ursprung

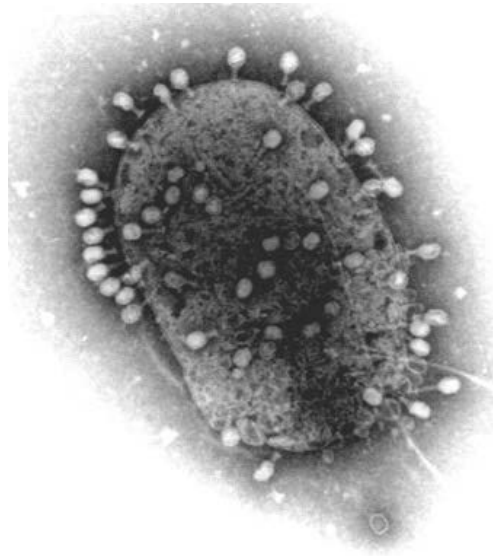
**Vi står som första art på
jorden inför möjligheten att
skriva om våra egna gener,
med hjälp av ny genteknik
(CRISPR-Cas)**

Hur kommer det sig?

Vad kan vi använda det till?

Virus

- Virus finns överallt och infekterar de flesta arter
- Tio gånger så många virus som celler på Jorden
- Organismer har ofta flera skyddsmekanismer



Vad är CRISPR-Cas?

- Immunsystem i bakterier och arkéer
- Identifierar virus genom sparat dna

CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes

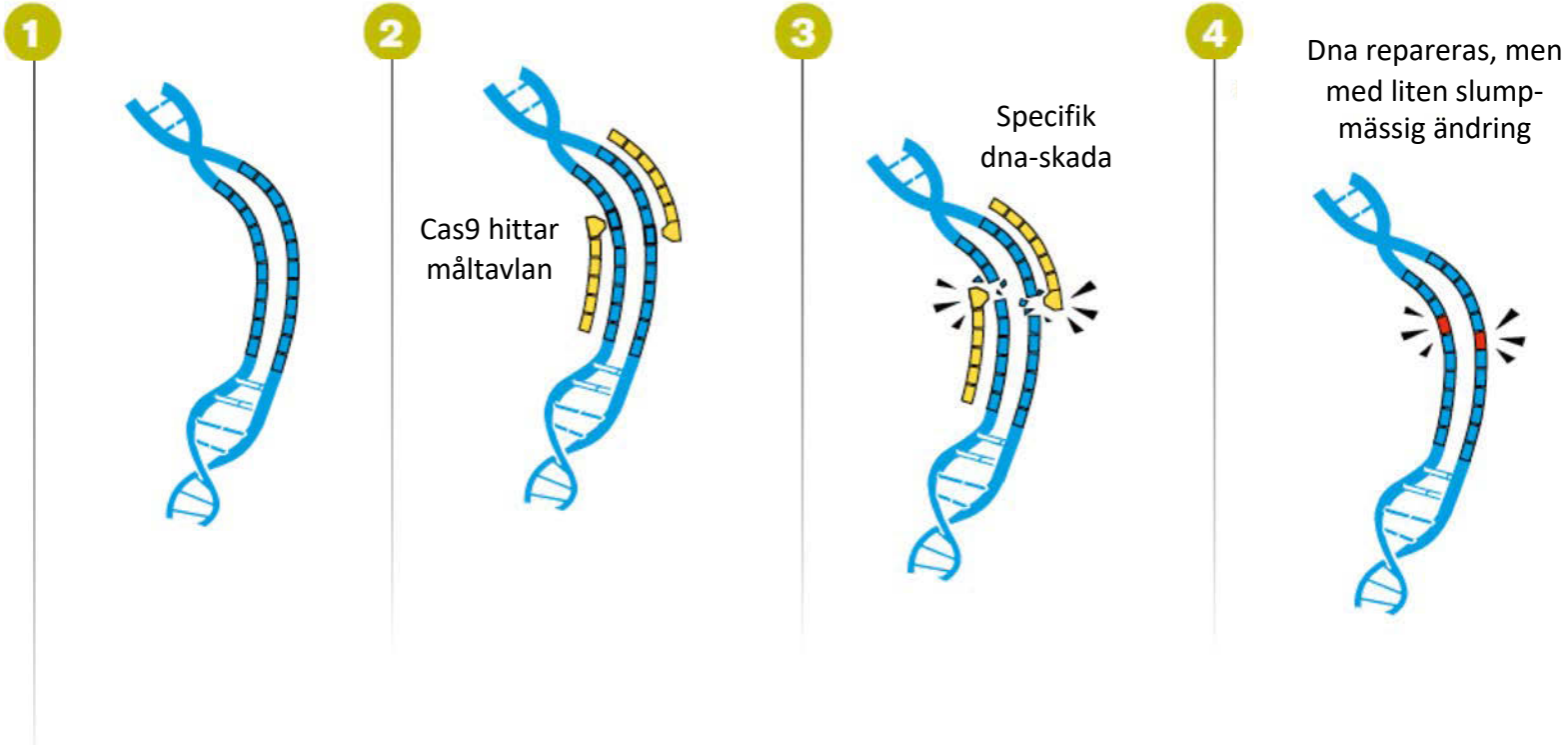
Rodolphe Barrangou,¹ Christophe Fremaux,² Hélène Deveau,³ Melissa Richards,¹
Patrick Boyaval,² Sylvain Moineau,³ Dennis A. Romero,¹ Philippe Horvath^{2*}

SCIENCE VOL 315 23 MARCH 2007

Hur fungerar genförändring med Cas9?

- Cas9-proteinet har programmerbar dna-klyvning
- Dna-reparation leder till genetisk förändring

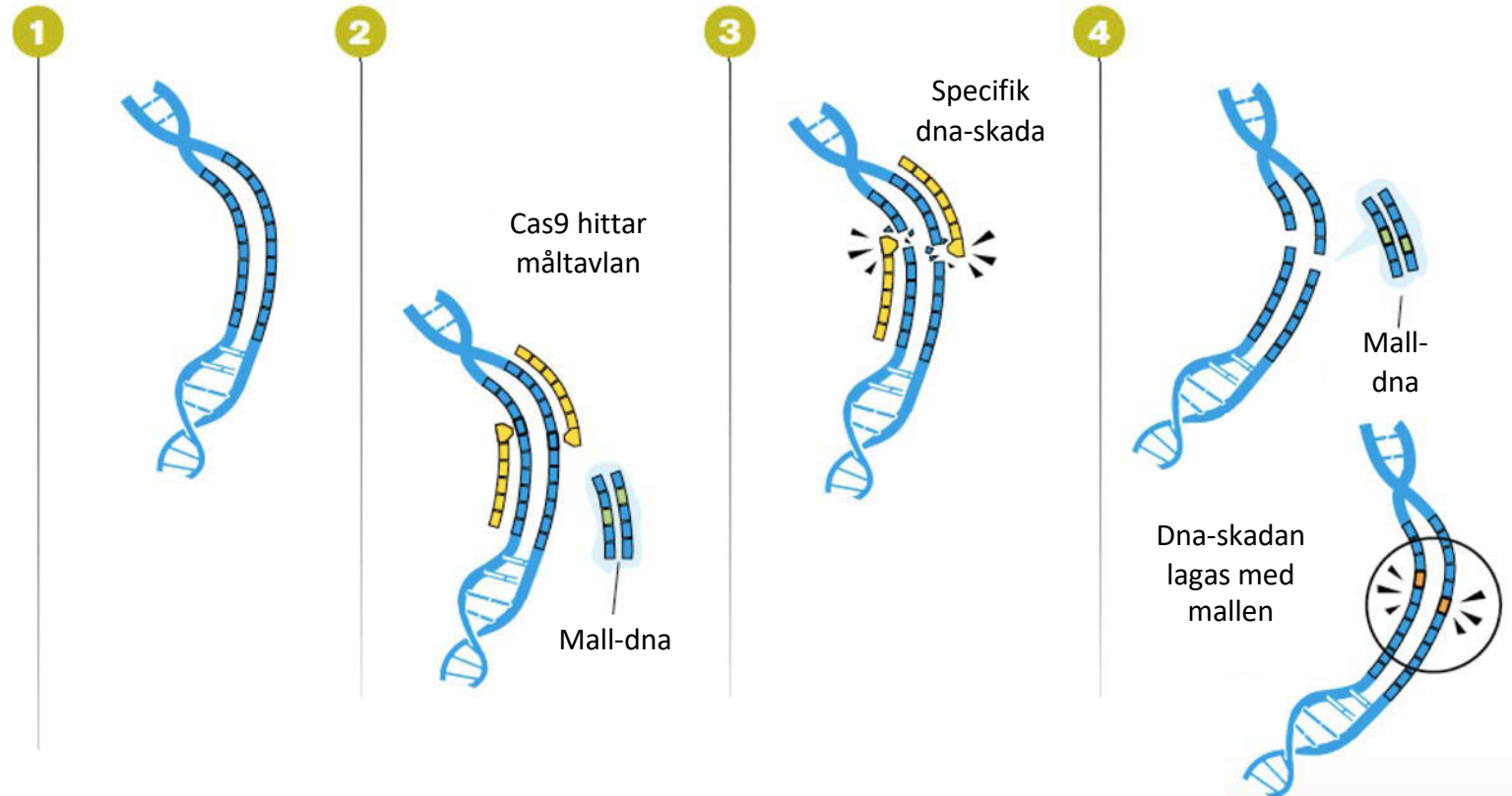
Icke-
homolog
samman-
fogning



Hur fungerar genförändring med Cas9?

- Cas9-proteinet har programmerbar dna-klyvning
- Dna-reparation leder till genetisk förändring

Homologi-baserad reparation



Utveckling av Cas9

- Funktion upptäckt 2007
- Grundläggande mekanism upptäckt 2010
- Förenkling av systemet 2012
- Genförändring av mänskliga celler 2013
- Idag väl etablerat forskningsverktyg



Philippe Horvath Rodolphe Barrangou Sylvain Moineau



Jennifer Doudna

Emanuelle Charpentier

George Church

Feng Zhang

Exempel på arter där Cas9 har använts



Människor



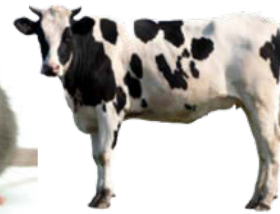
Andra primater



Grisar



Möss och råttor



Boskap



Getter



Fisk



Flugor



Maskar



Grodor



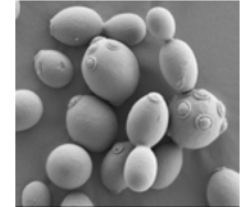
Vete



Majs



Ris



Jäst

Cas9 i industri, jordbruk och naturvård

- Djur och växtförädling, genredigering GMO enligt EU
- Ändra naturliga populationer med gendrivare
- Försök att återskapa utrotade arter pågår



Gris resistent mot
en svår sjukdom



Lagringstålig
svamp



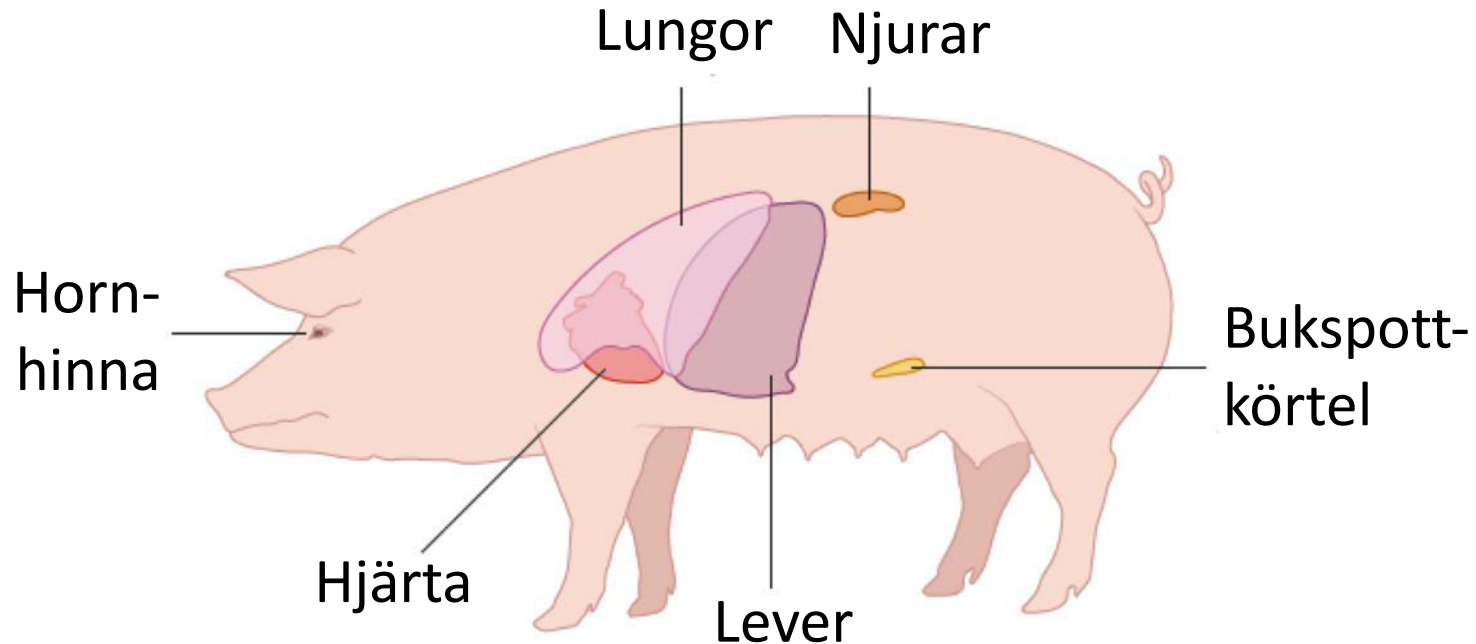
Malariamyggor kan
kanske utrotas



Mammuten kan kanske
återskapas

Xenotransplantation – reservdelar från djur

- Brist på organ problem i sjukvården
- Djurorgan kan användas om virus och avstötning undviks



Xenotransplantation – reservdelar från djur

- Brist på organ problem i sjukvården
- Djurorgan kan användas om virus och avstötning undviks



Laika, första grisen utan retrovirus

Medicinsk potential för Cas9

- Analysera geners påverkan på sjukdomar/behandling
- Behandla bakterieinfektion
- Behandla virusinfektion
- "Vaccinering" mot virus (t.ex. HIV)
- Föra in skyddande/förbättrande anlag
- Behandla ärftliga sjukdomar



Typer av genterapi

Kroppslig (somatisk)

- Behandling av barn/vuxna
- Många celler måste förändras
- Lokal förändring i kroppen
- Förändring ärvs inte



Könsceller

- Endast en cell förändras
- Alla celler påverkas
- Förändringen ärvs
- Alternativ används

**Olagligt i Sverige (och
många andra länder)**



Genmodifiering av mänskliga embryon

BIOTECHNOLOGY

A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification

A framework for open discourse on the use of CRISPR-Cas9 technology to manipulate the human genome is urgently needed

By David Baltimore,¹ Paul Berg,² Michael Botchan,^{3,4} Dana Carroll,⁵ R. Alta Charo,⁶ George Church,⁷ Jacob E. Corn,⁸ George Q. Daley,^{9,10} Jennifer A. Doudna,^{11,12} Marsha Fenner,¹³ Jennifer T. Greely,¹⁴ Martin Jinek,¹⁵ Henry T. Greely,¹⁶ Edward J. Imbert,¹⁷ G. Steven Martin,¹⁸ Edward M. Rubin,¹⁹ John A. Thompson,²⁰ George M. Zisman,²¹ and Keith R. Yamamoto²²

Current applications. The meeting identified immediate steps to take toward ensuring that the application of genome engineering technology is performed safely and ethically. The promise of so-called "precision medicine" is propelled in part by synergies between two powerful technologies: DNA sequencing and genome engineering. Advances in DNA sequencing capabilities and genome-wide association studies have

Received March 30, 2015 Accepted April 1, 2015

Protein Cell
DOI 10.1007/s13238-015-0153-5

RESEARCH ARTICLE

CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes

Puping Liang, Yanwen Xu, Xiya Zhang, Chenhui Ding, Rui Huang, Zhen Zhang, Jie Lv, Xiaowei Xie, Yuxi Chen, Yujing Li, Ying Sun, Yaofu Bai, Zhou Songyang, Wenbin Ma, Canquan Zhou^{1,2,3}, Junju Huang^{1,2,3}

Guangdong Province Key Laboratory of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital, and Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China
Correspondence: tjunju@mail.sysu.edu.cn (J. Huang), zhouchanquan@hotmail.com (C. Zhou)
Received March 30, 2015 Accepted April 1, 2015



INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING

A GLOBAL DISCUSSION
December 1-3, 2015 Washington, D.C.

ARTICLE

Aug, 2017
doi:10.1038/nature23305

Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos

Hong Ma^{1,4}, Nuria Martí-Gutierrez^{1,4}, Sang- Wook Park^{2,4}, Jun Wu^{3,4}, Yeonmi Lee¹, Keiichi Suzuki¹, Amy Koski¹, Dongmei Ji¹, Tomonari Hayama¹, Riffat Ahmed¹, Hayley Darby¹, Crystal Van Dyken¹, Ying Li¹, Eunju Kang¹, A.-Reum Park², Daesik Kim⁴, Sang- Tae Kim¹, Jianhui Gong^{5,6,7,8}, Ying Gu^{5,6,7}, Xun Xu^{5,6,7}, David Battaglia¹⁻³, Sacha A. Krieg¹, David M. Lee¹, Diana H. Wu¹, Don P. Wolf¹, Stephen B. Heitner¹⁰, Juan Carlos Izpisua Belmonte^{1,5}, Paula Amato¹⁻³, Jin-Soo Kim^{2,4}, Sanjiv Kaul¹⁰ & Shoukhrat Mitalipov^{1,10}

STATENS MEDICINSK-ETISKA RÅD

START PUBLIKATIONER ETIK TEMAN KONFERENSER NYHETER OM SMER

2017-11-06
Programmet klart för Smers etikdag Genombrott inom gentekniken – var finns etiken?

Program för Smers etikdag
Genombrott inom gentekniken – var finns etiken?

Dec, 2017

25 nov, 2018

YouTube

About Lulu and Nana: Twin Girls Born Healthy After Gene Surgery As Single-Cell Embryos

De första genmodifierade människorna

- Embryon för provrörs-befruktning genförändrades
- Två barn har fötts, tredje graviditet bekräftad
- Avsikten var att skapa HIV-resistens, resultat oklart
- Experimentet anses omotiverat, oetiskt och olagligt



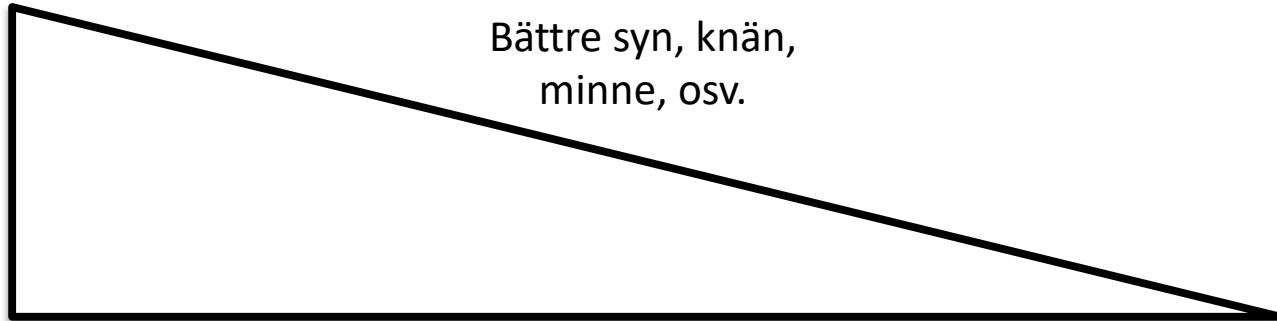
Varför inte genmodifiera människor?

- Förutsätter omfattande DNA-analys
- Fel ändring kan ge nya sjukdomar
- Oförutsedda bidoeffekter av rätt ändring
- Kan förändra synen på oss och våra egenskaper

Bota/förhindra
sjukdomar

Bättre syn, knän,
minne, osv.

Kosmetisk,
"kulturell",
ofrivillig
förändring



Sammanfattning CRISPR

- Virusförsvar hos mikroorganismer
- Viktigt genetiskt forskningsverktyg
- Revolution av bioteknik och medicin
men kräver etiska överväganden