LIVETS KOD

Den genetiska revolutionen
och mänsklighetens framtid

ft

Översättning av
Lisa Sjösten

WALTER ISAACSON

Innehåll

Inledning: Dags att rycka in 11

DEL ETT: LIVETS URSPRUNG

1: Hilo 21
2: Genen 29
3: DNA 35
4: En biokemist under utbildning 49
5: Människans genom 55
6: RNA 61
7: Vindlingar och veck 69
8: Berkeley 81

DEL TVÅ. CRISPR

9: Ihopbuntade upprepningar 89
10: Free Speech Movement Café 97
11: Ge sig in i leken 99
12: Yoghurttillverkarna 105
13: Genentech 113
14: Labbet 119
15: Caribou 129
16: Emmanuelle Charpentier 135
17: CRISPR-Cas9 145
18: Vetenskap, 2012 153
19: Presentationsduellen 157

DEL TRE. GENREDIGERING
20: Ett mänskligt redskap 169
21: Kapplöpningen..... 173
22: Feng Zhang..... 177
23: George Church 185
24: Zhang tar sig an CRISPR 191
25: Doudna ger sig in i kapplöpningen 203
26: Målfotot.....207
27: Doudnas slutspurt 213
28: Starta företag..... 219
29: Mon amie.....229
30: Hjältarna bakom CRISPR..... 237
31: Patent..... 245

DEL FYRA. CRISPR I PRAKTIKEN
32: Behandlingsmetoder..... 261
33: Biohacking.....269
34: DARPA och anti-CRISPR..... 275

DEL FEM. DEN OFFENTLIGA FORSKAREN
35: Trafikregler..... 283
36: Doudna kliver fram..... 301

DEL SEX. CRISPR-BEBISAR
37: He Jiankui 319
38: Toppmötet i Hongkong..... 335
39: Acceptans 347

DEL SJU. DE MORALISKA FRÅGORNA
40: Gränser..... 359
41: Tankeexperiment 365
42: Vem ska bestämma?..... 381
43: Doudnas etiska resa..... 393

DEL ÅTTA. RAPPORTER FRÅN FRONTEN
44: Quebec 401
45: Jag lär mig redigera 407
46: Tillbaka hos Watson 413
47: Doudna kommer på besök 425

DEL NIO: CORONAVIRUS
48: Stridsropet 431
49: Testning 437
50: Berkeleylabbet 443
51: Mammoth och Sherlock 451
52: Coronatester 457
53: Vacciner 465
54: CRISPR-botemedel 479
55: Det virtuella Cold Spring Harbor 489
56: Nobelpriset 499

Epilog 507
Författarens tack 513
Noter 517
Register 559

INLEDNING

Dags att rycka in

JENNIFER DOUDNA KUNDE inte sova. Berkeley, universitetet där hon var en superstjärna tack vare sin roll i upptäckten av den genredigeringsteknik som kallas för CRISPR, hade man just stängt ner sitt campus på grund av coronaviruspandemin som snabbt spred sig. Mot bättre vetande hade hon kört sin son Andy, som gick sista året på gymnasiet, till tågstationen så att han kunde åka till Fresno för att delta i en robotbyggartävling. Nu, klockan två på natten, väckte hon sin man och insisterade på att de skulle åka och hämta honom innan tävlingen började, då över tolvhundra barn och ungdomar skulle samlas inomhus i en konferensanläggning. De drog på sig kläderna, hoppade in i bilen, hittade en öppen bensinstation och inledde den tre timmar långa färden. Andy, som var enda barnet, blev inte alls glad över att se dem, men de lyckades övertyga honom om att packa ihop sina saker och följa med dem hem. När de körde ut från parkeringen fick Andy ett meddelande från laget: »Robottävlingen inställd! Alla ska genast lämna lokalen!«[1]

Doudna minns det som att det var i det här ögonblicket hon insåg att hennes värld, och den vetenskapliga världen, hade förändrats. Regeringen famlade i sina försök att hantera covidpandemin, och det hade därför blivit dags för professorer och forskarstudenter att rycka in, med sina provrör och pipetter i högsta hugg. Dagen därpå – fredagen den 13 mars 2020 – ledde Doudna ett möte med sina kollegor från Berkeley och andra forskare i området kring San Franciscobukten för att diskutera vad de skulle kunna bidra med.

Ett dussintal av dem hade korsat det övergivna campuset kring Berkeley och samlats i den eleganta sten- och glasbyggnaden där

hennes labb låg. Stolarna i bottenvåningens konferensrum stod placerade tätt intill varandra, så det första de gjorde var att flytta dem så att de stod på två meters avstånd. Sedan satte de igång ett videosystem så att femtio forskare från andra universitet i närheten skulle kunna delta via Zoom. När hon stod där längst fram i rummet för att få deltagarna att samla sig, visade Doudna prov på en kraft som hon vanligtvis dolde bakom en lugn fasad. »Det här är inte något som vi akademiker gör till vardags«, sa hon till dem. »Men nu måste vi träda fram.«[2]

Det var klockrent med en grupp virusbekämpare som leddes av en CRISPR-pionjär. Det genredigeringsverktyg som Doudna och andra hade utvecklat år 2012 bygger på det virusförsvar som används av bakterier, vilka har ägnat över en miljard år åt att bekämpa virus. I sitt DNA utvecklar bakterier klungor av upprepade sekvenser som kallas för CRISPR, vilka kan minnas och sedan förstöra virus som angriper dem. Det är med andra ord ett immunsystem som kan anpassas för att bekämpa varje ny virusvåg – exakt vad vi människor behöver i en tid som har drabbats, som om vi fortfarande levde på medeltiden, av upprepade virusepidemier.

Alltid lika redo och alltid lika systematisk presenterade Doudna (namnet uttalas DAODnah) förslag på olika tänkbara sätt att utmana coronaviruset på. Hon ledde genom att lyssna. Trots att hon hade blivit en vetenskaplig kändis kände sig människor väl till mods i hennes sällskap. Hon kunde konsten att trots ett pressat tidsschema ta sig tid att knyta an till människor på ett känslomässigt plan.

Den första gruppen som Doudna samlade kring sig fick i uppgift att bygga upp ett testlabb för coronaviruset. En av ledarna hon vände sig till var en postdoktor vid namn Jennifer Hamilton som några månader tidigare hade ägnat en dag åt att lära mig använda CRISPR för att redigera mänskliga gener. Jag blev nöjd, men också lite skärrad, när jag förstod hur enkelt det var. Till och med jag kunde göra det!

En annan grupp fick uppdraget att utveckla nya typer av coronavirustest baserade på CRISPR. Det var en tillgång att Doudna gillade kommersiella projekt. Tre år tidigare hade hon och två av hennes

forskarstudenter startat ett företag i syfte att använda CRISPR som ett verktyg för att upptäcka virussjukdomar.

När hon inledde sitt försök att ta fram nya test för att upptäcka coronaviruset öppnade Doudna en ny front i sin rasande men fruktbara kamp mot en global motståndare. Feng Zhang – en charmerande ung kinesiskfödd forskare uppvuxen i Iowa och verksam vid Broadinstitutet vid MIT och Harvard – hade varit hennes rival under 2012 års kapplöpning om att göra CRISPR till ett genredigeringsverktyg, och de hade alltsedan dess varit inbegripna i en hård tävling om att göra vetenskapliga upptäckter och grunda CRISPR-baserade företag. I och med pandemins utbrott skulle de komma att delta i ytterligare en kapplöpning, som den här gången inte motiverades av jakten på patent utan av en vilja att göra gott.

Doudna beslutade sig för att starta tio projekt. Hon föreslog ledare till vart och ett av dessa och sa till de övriga att dela in sig i arbetslag. De skulle slå sig ihop med någon som kunde utföra samma typ av uppgifter, för att skapa ett reservsystem: om någon av dem drabbades av viruset så fanns det någon annan som kunde gå in och fortsätta arbetet. Detta var sista gången de träffades i verkliga livet. Från och med nu skulle arbetslagen samarbeta via Zoom och Slack.

»Jag vill att alla sätter igång snart«, sa hon. »Mycket snart.«

»Inga problem«, intygade en av deltagarna. »Ingen av oss har några resor inplanerade.«

Något som ingen av deltagarna diskuterade var utsikterna på längre sikt: möjligheten att använda CRISPR för att åstadkomma ärftliga förändringar hos människor som skulle göra våra barn, och alla våra ättlingar, mindre mottagliga för virusinfektioner. Dessa genetiska förbättringar skulle kunna förändra den mänskliga arten permanent.

»Det är rena rama science fiction«, sa Doudna avfärdande när jag tog upp ämnet efter mötet. Ja, instämde jag, det är lite som *Du sköna nya värld* eller *Gattaca*. Men som med all bra science fiction finns det aspekter som redan har blivit verklighet. I november 2018 använde en ung kinesisk forskare som hade varit på några av Doudnas genredigeringskonferenser CRISPR för att redigera arvsmassan hos

embryon och avlägsna en gen som producerar en receptor för hiv, viruset som orsakar AIDS. Detta resulterade i att två tvillingflickor föddes – världens första »designerbebisar«.

Först kände människor stor vördnad, och därefter blev de chockade. Panik uppstod, kommittéer sammankallades. Efter att livet på den här planeten hade utvecklats under drygt tre miljarder år hade en art (vår) uppnått förmågan och dumdristigheten att ta kontrollen över sin egen genetiska framtid. Det kändes som att vi gått över tröskeln till en helt ny tidsålder, kanske en skön ny värld, som när Adam och Eva åt av äpplet eller när Prometheus stal elden från gudarna.

Vår nyfunna förmåga att redigera våra gener väcker ett antal fascinerande frågor. Borde vi genredigera vår art för att bli mindre mottagliga för dödliga virus? Det hade verkligen varit ett stort steg framåt, eller hur? Borde vi använda genredigering för att eliminera fruktade sjukdomar, som Huntingtons, sicklecellanemi och cystisk fibros? Det låter också bra. Och hur är det med människor som är döva och blinda? Eller korta till växten? Eller deprimerade? Hmmm … Hur ska vi tänka i dessa fall? Ska vi om några årtionden, om det är möjligt och kan genomföras på ett säkert sätt, låta föräldrar göra sina barn smartare och starkare? Ska vi låta dem bestämma ögonfärg? Hudfärg? Längd?

Sakta i backarna nu! Låt oss stanna upp ett ögonblick innan vi har glidit hela vägen nerför detta sluttande plan. Vad skulle det här innebära för mångfalden i samhället? Blir vi mindre empatiska och accepterande om vi inte längre får våra anlag slumpmässigt genom ett naturens lotteri? Låt oss anta att dessa erbjudanden på det genetiska snabbköpet inte är gratis (vilket de inte kommer att vara); kommer det innebära att ojämlikheten ökar kraftigt – och att den kodas in i människosläktet permanent? Borde den här typen av beslut, med ovanstående frågeställningar i åtanke, lämnas helt åt individen, eller ska samhället som helhet ha någonting att säga till om? Vi borde kanske formulera vissa regler.

Med »vi« menar jag *vi*. Oss allihop, däribland du och jag. Att räkna ut om och när vi ska redigera våra gener kommer att vara en av 2000-talets viktigaste frågor, och jag tänkte därför att det vore bra att förstå hur det går till. På samma sätt är det, på grund av återkomman-

de virusepidemier, viktigt att förstå biovetenskapen. Det skänker oss glädje att begripa hur något fungerar, särskilt när detta något är oss själva. Doudna bejakade den glädjen, och det kan vi också göra. Det är vad den här boken handlar om.

Upptäckten av CRISPR och utbrottet av covid-19 kommer att påskynda vår övergång till den tredje stora revolutionen i modern tid. Dessa revolutioner har uppstått som ett resultat av en upptäckt som inleddes för ett drygt århundrade sedan, av de tre grunderna för vår existens: atomen, biten och genen.

1900-talets första hälft, som inleddes med Albert Einsteins artiklar om relativitet och kvantteori 1905, bjöd på en fysikdriven revolution. Under de fem årtionden som följde efter hans mirakelår resulterade hans teorier i atombomber och kärnkraft, transistorer och rymdskepp, laser och radar.

Den andra hälften av 1900-talet var en informationsteknologisk tidsperiod, som grundade sig i tanken att all information kunde kodas till binära tal – så kallade bitar – och att alla logiska processer kunde utföras av kretsar som kunde stängas av och på. På 1950-talet ledde detta till utvecklingen av mikrochipset, datorn och internet. När dessa tre uppfinningar kombinerades föddes den digitala revolutionen.

Nu har vi trätt in i en tredje och ännu mer betydelsefull epok, en biokemisk revolution. Barnen som studerar digital kodning kommer att få sällskap av de som studerar genetisk kod.

När Doudna var doktorand på 1990-talet tävlade andra biologer om att kartlägga generna som kodas av vårt DNA. Men hon blev mer intresserad av DNA:s mindre uppmärksammade syskon, RNA. Det här är den molekyl som utför det faktiska arbetet i en cell genom att kopiera vissa av instruktionerna som kodas av DNA och använda dem för att bygga proteiner. Hennes vilja att förstå RNA fick henne att ställa sig den mest grundläggande av alla frågor: Hur uppstod livet? Hon studerade RNA-molekyler som kunde replikera sig själva, vilket pekade på möjligheten att dessa hade börjat reproducera sig redan i den kemiska ursoppan som fanns på vår planet för fyra miljarder år sedan, innan något DNA hade hunnit bildas.

Som biokemist vid Berkeley med livets molekyler som ämne fokuserade hon på att lista ut deras struktur. Om man är detektiven i en biologisk pusseldeckare hittar man de viktigaste ledtrådarna genom att ta reda på hur en molekyls vindlingar och veck bestämmer hur den samspelar med andra molekyler. I Doudnas fall handlade det om att studera strukturen hos RNA. Det hon gjorde var ett eko av Rosalind Franklins arbete med DNA, vilket hade använts av James Watson och Francis Crick när de längre fram upptäckte DNA:s dubbelspiralstruktur 1953. Som av en händelse skulle Watson, som var en komplex person, väva sig in i Doudnas liv.

Doudnas kunskaper om RNA gjorde att hon fick ett samtal från en biolog på Berkeley som studerade CRISPR-systemet som har utvecklats av bakterier i deras kamp mot virus. Liksom så många grundläggande vetenskapliga upptäckter visade det sig ha praktiska tillämpningsområden. Vissa var ganska vardagliga, som att skydda bakterierna i yoghurtkulturer. Men år 2012 lyckades Doudna och flera andra hitta en mer världsomvälvande användning: hur man förvandlar CRISPR till ett verktyg för att redigera gener.

CRISPR har satts i användning för att behandla sicklecellanemi, olika former av cancer och blindhet. Och år 2020 började Doudna och hennes arbetslag att undersöka hur CRISPR kan användas för att identifiera och förstöra coronaviruset. »CRISPR utvecklades hos bakterier tack vare deras utdragna krig mot virus«, säger Doudna. »Vi människor har inte tid att vänta på att våra egna celler ska utveckla ett naturligt motstånd mot det här viruset, så vi måste använda vår kreativitet för att åstadkomma detta. Är det inte fantastiskt att ett av verktygen är det här urgamla immunsystemet hos bakterier som kallas för CRISPR? Naturen är vacker på så vis.« Just det. Lägg den frasen på minnet: Naturen är vacker. Det är ytterligare ett tema i den här boken.

Det finns andra stjärnor på genredigeringsområdet. De flesta av dem förtjänar att spela huvudrollen i egna biografier och kanske även filmer. (Konceptet kan säljas in som *A Beautiful Mind* möter *Jurassic Park*.) De spelar en viktig roll i den här boken, eftersom jag vill visa att vetenskap är en lagidrott. Men jag vill samtidigt visa vilket

stort inflytande en enskild ihärdig, vetgirig och envis spelare med vinnarskalle kan ha. Med ett leende som ibland (men inte alltid) döljer vaksamheten i hennes blick visade sig Jennifer Doudna bli en utmärkt huvudperson. Det ligger i hennes natur att samarbeta, vilket är nödvändigt för en forskare, men hon har också den djupt rotade tävlingsinstinkt som återfinns hos de flesta stora innovatörer. Hon håller oftast känslorna i schack och bär sin stjärnstatus med lätthet.

Hennes levnadshistoria – som forskare, Nobelpristagare och opinionsbildare – knyter berättelsen om CRISPR till större historiska frågor, däribland kvinnors roll inom vetenskapen. Hennes arbete illustrerar dessutom, vilket även Leonardo da Vincis gjorde, att nyckeln till innovation handlar om att den nyfikenhet som driver grundläggande forskning måste kopplas till det praktiska arbetet med att utforma verktyg för vår vardag – genom att flytta upptäckterna från labbet till nattduksbordet.

Genom att berätta hennes historia hoppas jag kunna ge en närbild av hur vetenskap fungerar. Vad är det egentligen som händer i ett labb? I vilken utsträckning hänger vetenskapliga upptäckter på det ensamma geniet, och i vilken utsträckning har lagarbete blivit viktigare? Har konkurrensen om priser och patent försvagat samarbetsviljan?

Mest av allt vill jag förmedla hur viktigt det är med *grundforskning*, det vill säga ett sökande efter kunskap som drivs av nyfikenhet snarare än av tillämpning. Forskning som drivs av en nyfikenhet på naturens under sår fröna, ibland på ett oförutsägbart sätt, till senare tids innovationer.[3] Forskningen om ytfysik ledde så småningom fram till transistorn och mikrochipset. På samma sätt ledde studier av en häpnadsväckande metod som används av bakterier för att bekämpa virus så småningom till ett genredigeringsverktyg och till tekniker som människor kan använda i sin egen kamp mot virus.

Det är en historia genomsyrad av de största av frågor, från livets ursprung till människans framtid. Och den börjar med en tjej i sjätte klass som älskade att leta efter växten »rör-mig-ej« och andra intressanta fenomen bland Hawaiis lavaklippor, och som efter skolan en dag hittade en detektivhistoria på sin säng som handlade om människorna som hade upptäckt vad de själva, endast en aning överdrivet, kallade för »livets gåta«.