



Forskning och utveckling som påverkat bedömningen av biologiska och kemiska hot under åren 2015-2020

DANIEL WIKTELIUS

Daniel Wikteli

**Forskning och utveckling som påverkat
bedömningen av biologiska och kemiska
hot under åren 2015-2020**

Titel	Forskning och utveckling som påverkat bedömningen av biologiska och kemiska hot under åren 2015-2020
Title	Research and development that has impacted the assessment of biological and chemical threats during the years 2015-2020
Rapportnr/Report no	FOI-R--5189--SE
Månad/Month	December
Utgivningsår/Year	2021
Antal sidor/Pages	22
ISSN	1650-1942
Uppdragsgivare/Client	Försvarsdepartementet
Forskningsområde	CBRN-frågor
FoT-område	Inget FoT-område
Projektnr/Project no	A402121
Godkänd av/Approved by	Åsa Scott
Ansvarig avdelning	CBRN-skydd och säkerhet

Detta verk är skyddat enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk, vilket bl.a. innebär att citering är tillåten i enlighet med vad som anges i 22 § i nämnd lag. För att använda verket på ett sätt som inte medges direkt av svensk lag krävs särskild överenskommelse.

This work is protected by the Swedish Act on Copyright in Literary and Artistic Works (1960:729). Citation is permitted in accordance with article 22 in said act. Any form of use that goes beyond what is permitted by Swedish copyright law, requires the written permission of FOI.

Sammanfattning

Forskning och teknikutveckling inom kemi- och biologiområdet har under de senaste årtiondena resulterat i en rad banbrytande upptäckter, metoder och produkter. Utvecklingen har i de flesta fall varit till stor nytta, men för vissa innovationer finns en risk att de kan missbrukas som en komponent i utvecklingen eller produktionen av biologiska och kemiska vapen, dvs. kan ha dubbla användningsområden. Denna rapport sammanfattar ett urval av teknikområden där utvecklingen varit stark de senaste fem åren, och som har uppmärksammats i internationella fora för säkerhetsanalys och där bedömts kunna missbrukas inom vapenutveckling i framtiden.

Bland dessa märks flera nya molekylärbiologiska verktyg såsom gensaxen CRISPR/Cas och DNA-syntes som kan användas inom genterapi och forskning om genetiska element som förstärker nedärvning (gendrivare) och virus. Bioteknologisk och syntetisk produktion av proteiner är ett annat intressant teknikområde som har potential att få fler användningsområden inom forskning och industri. Även påverkan på den framtida kemiska och biologiska hotbilden av den allt större tillgängligheten av kommersialiserade skrivare för friformframställning (3D-printers), flödesreaktorer och drönare är relevant att bedöma.

Rapporten baseras på analyser och bedömningar som genomförts vid Totalförsvarets Forskningsinstitut, FOI, under perioden 2015-2020. De beskrivna innovationerna har olika mognadsgrad och tillgänglighet, vilket påverkar möjligheten att göra en balanserad bedömning av eventuell risk för missbruk. För många tekniker är kunskapströsklarna för användning höga vilket begränsar möjligheten att utnyttja dem för illegitima syften, och vilka aktörer som kan utnyttja dem. FOI:s bedömning är dock att den ökade tillgängligheten av nya metoder, instrumentering och forskningsdata kan medföra en ökad risk för otillåten utveckling av biologiska och kemiska stridsmedel eller vapen. En fortsatt bevakning av relevanta forskningsfält som kan ha dubbla användningsområden är nödvändig för att förstå och förutse riskerna med och nyttan av framtidens forskning och utveckling.

Nyckelord: Teknikutveckling, forskning, dubbla användningsområden, hotbedömning, dual-use, biologiska vapen, kemiska vapen, CBRN

Summary

Progress in chemical and biological research and development over the last five years have resulted in several new products and methods that may have a major future impact on society. Such advances brings great opportunities, but also the risk of misuse of new technology (dual-use) in the development and production of biological and chemical weapons. This report summarizes a selection of research and development themes that have been examined at the Department of CBRN Defence and Security of the Swedish Defence Research Agency during the years 2015-2020, and have been topics in the international debate on dual-use technology in recent years. Prominent innovations are new techniques in molecular biology such as CRISPR/Cas and DNA-synthesis that are used in applications for gene therapy and research on gene drivers and viruses. Production of proteins by new biotechnological methodology or evolving synthetic techniques are examples of technologies that may have an expanding future application scope. Widely available commercialised products such as printers for additive manufacturing, flow reactors and unmanned aerial vehicles (UAVs) are relevant to assess with respect to their impact on future chemical and biological threats. These examples illustrate that the possibility to make a balanced risk assessment of the potential to misuse new technology largely depends on the technological readiness level of the invention. FOIs overall assessment is that the risk for misuse of new technology increases with the expanding availability of methodology, equipment, and research data with dual-use potential.

Keywords: technology, research, dual-use, threat assessment, biological weapon, chemical weapon, CBRN

Innehållsförteckning

1	Inledning	6
1.1	Medverkande FOI-personal.....	7
2	Aktuell teknik och forskning med dubbla användningsområden	8
2.1	Syntetisk biologi	8
2.2	CRISPR/Cas är en teknik för att modifiera gener och kan användas för att förenkla utveckling av B-stridsmedel	8
2.3	Geneditering kan bota genetiska sjukdomar och tillföra nya egenskaper till mänsklig vävnad	9
2.4	Framsteg inom bioteknologi kan ge nya effektiva produktionsmetoder för kemikalier och användas för att framställa toxiner	10
2.5	Nya metoder för peptidsyntes möjliggör automatiserad framställning av större protein och kan användas för produktion av toxiner	11
2.6	DNA-syntes medger rekonstruktion av virus för forskningsändamål och har aktualiserat smittkoppor som B-hot	11
2.7	<i>Gain-of-function</i> -studier ger kunskap om virulens hos patogener och kan användas för att ta fram nya smittämnen	13
2.8	Gendrivare kan användas för att bekämpa skadedjur och konstruera ekologiska vapen.....	14
2.9	Friformsframställning kan användas för att tillverka komponenter "on demand" men även för produktion av krigsmateriel och produkter med dubbla användningsområden	14
2.10	Flödeskemi förändrar infrastrukturen inom kemisk industri och ger nya produktionsmetoder för kemikalier med relevans för kemiska hot.....	15
2.11	Kommersiella drönare för jordbruksändamål kan ha dubbla användningsområden som vapenbärare	16
3	Slutsatser och framtidsperspektiv	17
3.1	Upptäckter på forskningsstadiet är svårbedömda med avseende på risk för framtida missbruk	17
3.2	Ny teknik med breda framtida användningsområden inom medicin, bioteknologi och kemi är viktigt att bevaka	17
3.3	Kontrollen av kommersiellt tillgänglig teknik med uppenbar risk för missbruk behöver utvecklas	18
3.4	Kunskapströsklar är återhållande för missbruk av ny avancerad teknik	18
3.5	Är nyttan med ny teknik värd risken?	19
4	Litteraturförteckning	20

1 Inledning

Framsteg inom kemisk och biologisk forskning och teknikutveckling sker ständigt och en tydlig tendens är att gränsen mellan dessa vetenskapsområden suddas ut. Exempelvis används biologiska organismer allt mer för att producera avancerade kemiska ämnen, och kemisk syntes används i allt större utsträckning för att tillverka biologiska komponenter såsom DNA och proteiner. Framstegen ger tillgång till nya biologiska och kemiska material med en komplexitet eller i mängder som tidigare inte var möjligt. Begreppet *syntetisk biologi* används ofta för att beskriva detta stora teknikområde. Även inom produktion av kemikalier och industriella komponenter har ny teknik såsom flödesreaktorer och friformsframställning (s.k. 3D-printing) fått större betydelse. Produktionsmetoderna lämpar sig väl för mobil och användarnära tillverkning och ger möjlighet till snabb omställning mellan olika produkter. En annan tydlig tekniktrend som kan få betydelse för kemiska och biologiska hot är den allt mer utbredda användningen av specialiserade drönare för många olika syften, både i civil- och militär verksamhet.

Utvecklingen ger stora möjligheter men medför även en risk för missbruk av teknik för utveckling kemiska och biologiska stridsmedel eller vapen. Kring ny teknik eller nya forskningsresultat uppstår ofta en diskussion om dessa kan ha dubbla användningsområden¹, och om användningen och handeln med dem därför bör regleras. Eftersom den framtida potentialen hos nya produkter eller metoder ofta är svårbedömd, särskilt i fallet med relativt unga forsknings- och utvecklingsområden, präglas ofta debatten kring dubbla användningsområden av motsättningar mellan industri, forskare och uppfinnare å ena sidan, och säkerhetsanalytiker och myndighetsföreträdare å den andra. Sådana diskussioner har ett viktigt syfte i att synliggöra nyttan med ny teknik och forskning och ställa den mot eventuella framtida risker. För att nå en sund balans mellan den framåtriktade innovationskraften och begränsande regleringar krävs dock en initierad debatt grundad i god kunskap om den forskning som bygger nya uppfinningar.

I denna rapport presenteras ett urval av områden som analyserats ur ett proliferations-² och hotperspektiv vid FOI under åren 2015-2020, och som dessutom varit föremål för debatt internationellt i såväl forskarkretsar som i fora för säkerhetsanalys. Ett flertal av forskningsområdena och teknikerna har även diskuterats i Australiengruppen, den informella samarbetsorganisation som överser exportkontrollfrågor rörande kemiska och biologiska ämnen [Australiengruppen 2020]. Syftet med dessa exempel är att belysa vikten av kontinuerlig bevakning av ny forskning och teknik för att fånga upp innovationer som kan få relevans för biologiska och kemiska hot. Vidare illustrerar rapporten hur viktig expertkunskap är för att följa utvecklingen och den internationella kemiska- och biosäkerhetsdebatten för att förstå och värdera den diskussion som ofta uppstår kring teknik som kan missbrukas. Slutligen skall exemplen ge läsaren en förståelse för de utmaningar som finns vid bedömning av risker för missbruk av ny teknik i ett framtidsperspektiv. Sammanställningen av de forskningsintensiva teknikområden som beskrivs här, tillsammans med tidigare analyser av deras möjliga relevans för biologisk och kemisk säkerhet skulle kunna generera en mycket

¹ Produkter med dubbla användningsområden, förkortat PDA, har en civil användning, men kan även nyttjas för militära ändamål eller för framställning av massförstörelsevapen och dess bärare. <https://isp.se/pda/introduktion-till-pda/> (läst 2021-08-29).

² Icke-spridning.

omfattande referenslista. Därför har endast ett urval källor redovisats, nödvändiga för sammanhanget.

1.1 Medverkande FOI-personal

Rapporten har författats av Daniel Wikteli. Anders Allgardsson, Fredrik Ekström, Anna-Lena Johansson, Susanne Johansson, Stefan Nord, Jonas Näslund, Per Stenberg, Tobias Tengel, Anna-Karin Tunemalm och Per Wikström har bidragit i den tekniska bedömningen. Rapporten har granskats av Anders Lindblad.

2 Aktuell teknik och forskning med dubbla användningsområden

2.1 Syntetisk biologi

Syntetisk biologi är ett stort teknikområde som inte har någon vedertagen definition. Forskning och utveckling som betecknats som syntetisk biologi kännetecknas av en blandning två eller flera av följande vetenskapsområden: cellbiologi, genetik och gensekvensering, ingenjörsvetenskap, biokemi, molekylärbiologi och bioteknik. Teknikområdet kan även ses som en verktygslåda för att förändra eller bygga nya biologiska system. Ett exempel på ett sådant verktyg är DNA-syntes, som kan användas för att rekonstruera virus (se avsnitt 2.6). Ett annat är CRISPR/Cas (avsnitt 2.2) som kan användas för att klippa och klistra i DNA. De senaste fem åren har inneburit mycket stora framsteg inom syntetisk biologi, men forskningsfältet är fortfarande omoget och dess framtida potential är svår att förutse. Dock har många av de tekniker som förs till den syntetiska biologin möjliga dubbla användningsområden [Ekström 2019], och syntetisk biologi har framförts som ett forskningsområde som kommer ha stor framtida påverkan på biosäkerhetsfrågor [Koblentz 2020, National Academies of Sciences 2018, NATO 2020] Eftersom syntetisk biologi inte är ett avgränsat teknikområde går det inte att bedöma med avseende på risk för missbruk, därför beskrivs enskilda tekniker och deras applikationer i den här rapporten.

2.2 CRISPR/Cas är en teknik för att modifiera gener och kan användas för att förenkla utveckling av B-stridsmedel

Upptäckten av CRISPR/Cas belönades med nobelpris 2020 och är en revolutionerande teknik som kan användas för att klippa och klistra i eukaryota cellers³ gener med hög precision och effektivitet [Kungl. Vetenskapsakademien 2020]. CRISPR/Cas upptäcktes 2012, och har redan utvecklats till ett mycket viktigt molekylärbiologiskt verktyg som har gjort det möjligt att på ett snabbare och enklare sätt bearbeta DNA i en mängd applikationer. Däribland märks nya medicinska behandlingar för genetiska sjukdomar och framtagandet av genmodifierade grödor.

Mycket av det som kan göras med CRISPR/Cas-tekniken var möjligt redan tidigare med andra tekniker. Dessa var dock mer tidskrävande och kostsamma, samt krävde en mer omfattande utprovning och optimering av experimentella betingelser.

CRISPR/Cas är egentligen bara en genediteringsteknik bland flera som kan ha dubbla användningsområden. Den har dock varit föremål för omfattande debatt i biosäkerhetssammanhang de senaste fem åren. CRISPR/Cas anses vara mer tillgänglig och generell än andra tekniker, och kan göra att forskning som inbegriper geneditering går snabbare att utföra. Tekniken anses även sänka kunskapströsklarna för geneditering, även för antagonistiska syften.

³ I eukaryota celler är arvmassan innesluten i en cellkärna och de återfinns i organismer med en högre utvecklingsnivå såsom djur, växter och svampar.

För all forskning och utveckling som involverar geneditering är det angeläget med en noggrann riskvärdering och diskussion om etiska aspekter av sådan verksamhet. Etiska överväganden om genförändring av könsceller där den modifierade egenskapen kan komma att nedärvas till kommande generationer är särskilt viktiga [SPIEZ convergence 2018].

Enbart kompetens att utföra geneditering är dock inte tillräckligt för att åstadkomma en specifik förändring i en organism eller vävnad med önskad effekt. För ett lyckat experiment krävs djup kunskap om den biologiska kontext som det genförändrade materialet ska användas i. I avsnitt 2.2 ges några exempel på applikationer med CRISPR/Cas geneditering, och farhågor som lyfts [Hjalmarsson 2018].

2.3 Geneditering kan bota genetiska sjukdomar och tillföra nya egenskaper till mänsklig vävnad

Under de senaste fem åren har flera experimentella medicinska behandlingar utförts där molekylärbiologiska verktyg såsom CRISPR/Cas använts för genterapi. Vissa sjukdomar som har en känd genetisk orsak kan botas genom att mutationer eller andra felaktigheter i arvsmassan hos patienten korrigeras genom geneditering. Det amerikanska bolaget CRISPR Therapeutics har tagit fram en behandling för sickle-cell anemi, en genetisk sjukdom som gör att patientens röda blodkroppar blir stela och inte kan anpassa sin form till trånga blodkärl [CRISPR Therapeutics 2020]. Behandlingen genomförs genom att den blodbildande benmärgen tas ut ur patienten och behandlas med CRISPR/Cas för att återställa funktionen hos den felaktiga genen. De korrigerade benmärgscellerna transplanteras sedan tillbaka till patienten. Resultaten är mycket goda i klinisk prövning. På liknande sätt är det teoretiskt möjligt att behandla andra vävnader för att återställa eller förändra funktioner. En annat nytt koncept för behandling av genetiska defekter är att förändra uttrycket⁴ av gener, inte editera dem, och på så sätt ta bort effekterna av en genetisk defekt. Sådan teknik kallas epigenetisk modulering och har använts för att behandla muskeldystrofi⁵ hos möss [Liao 2017].

En farhåga som lyfts fram är att geneditering skulle kunna användas för att ge soldater förhöjd förmåga genom högre muskelstyrka eller större uthållighet [Fears 2018]. Det eventuella utfallet av ett sådant experiment är högst oklart, och i ett resonemang om sådan verksamhet bör kostnadsaspekten, de medicinska riskerna, etiska och moraliska faktorer samt andra möjliga vägar att uppnå samma mål (riktad träning) vägas in. Diskussionen runt prestationshöjande geneditering av människor förenklas ofta genom att betrakta en viss vävnad eller organ som en isolerad maskin som utför en begränsad uppgift. Att utvärdera betydelsen av sådan teknik för framtida hot är dock mycket svårt, eftersom människokroppen är ett komplext system med interagerande funktioner som organ, nervsystem, hormoner, och inte minst det mänskliga psyket.

⁴ Graden av genuttryck avgör hur mycket av det protein som en gen kodar för produceras, och kan påverka cellens funktion.

⁵ Muskeldystrofi är en samling ärftliga muskelsjukdomar som kännetecknas av långsamt fortskridande svaghet och förtvinning i musklerna.

2.4 Framsteg inom bioteknologi kan ge nya effektiva produktionsmetoder för kemikalier och användas för att framställa toxiner

Metoder för storskalig bioteknisk produktion av kemikalier med hjälp av mikroorganismer har funnits länge. Kemisk syntes utförd av bakterie- eller svampceller är ofta mycket energi- och kostnadseffektiv och kan möjliggöra effektiv framställning av komplexa ämnen till låg kostnad. Biotekniskt producerade ämnen har stor betydelse för vår försörjning av kemikalier, livsmedel och läkemedel. Senare års framsteg inom syntetisk biologi har underlättat utveckling av sådana processer och gjort dem än mer effektiva [Spiez Convergence 2016]. Genom att editera, ta bort och lägga till gener hos produktionsorganismen kan man förändra dess metabolism, och därmed även vilka kemiska transformationer den är kapabel till att utföra. På så sätt har en experimentell produktionsmetod för opioiden hydrokodon⁶ i jäst och bakterier upprättats [Galanie 2015, Nakawa 2016]. Framstegen i forskningen illustrerar att bredden av ämnen som kan produceras på bioteknisk väg är stor. Utgångsmaterial och utrustning för bioteknisk produktion skiljer sig till stor del från den som behövs för konventionell kemisk syntes, och skapar därför nya utmaningar vid exportkontroll, inspektion och hotbedömning. Den nya tekniken har lägre relevans för framställning av konventionella kemiska stridsmedel, eftersom det finns få lättillgängliga biotransformationer som kan användas för att sammansätta deras kemiska struktur.

Intresset från läkemedelsindustrin att använda toxiner⁷ för behandling av diverse sjukdomstillstånd ökar stadigt. Som en följd av detta ökar även intresset för nya produktionsmetoder, där bioteknologisk framställning är ett attraktivt tillvägagångssätt. Vissa toxinproducerande organismer kan vara så komplicerade att odla i den mängd som krävs för storskalig produktion av toxiner att det inte är praktiskt möjligt. Modern bioteknologi i kombination med de verktyg som syntetisk biologi erbjuder skulle dock kunna lösa dessa problem. För en effektivare toxinproduktion kan gener som medger produktion av toxinet editeras för att optimera framställningen och överföras till en lättodlad mikroorganism som designats för produktionen. För de flesta toxiner kräver detta en hög erfarenhetsnivå hos utföraren. Farhågor finns dock att resultaten från forskning kring modifierade mikroorganismer för bioteknologisk produktion skulle kunna användas för skapa nya B-stridsmedel. Sådana organismer måste kunna infektera en mänsklig värd, producera toxin, och eventuellt överleva i miljön. Den tekniska tröskeln för detta är mycket hög, och de potentiella riskerna med sådan teknik måste vägas mot risken för användning av naturliga isolat av den ursprungliga toxinproducerande organismen i antagonistiskt syfte.

⁶ Hydrokodon har morfinliknande verkan och används som ett starkt smärtlindrande läkemedel.

⁷ Toxiner är giftiga ämnen som produceras naturligt av levande organismer. Många toxiner är proteiner.

2.5 Nya metoder för peptidsyntes möjliggör automatiserad framställning av större protein och kan användas för produktion av toxiner

Laboratoriesyntes av peptider med en kedjelängd upp till 50 aminosyror är idag rutin och utrustning och kemikalier för sådan verksamhet finns vida spridd. Klassisk peptidsyntes är dock, på grund av begränsningen i kedjelängd, inte direkt användbar för att syntetiskt producera större proteiner såsom toxiner av proteintyp.⁸ Senaste årens utveckling inom peptidsyntes har dock inneburit att allt längre peptider kan framställas. Framgångsrika experiment har resulterat i små protein om mer än 150 aminosyror [Hartrampf 2020]. Detta tangerar kedjelängder som är relevanta för toxiner, som i många fall har en storlek om 200-800 aminosyror. Bland annat har tekniken använts för att tillverka ett stort antal varianter av conotoxin, relativt små toxin om ca 50 aminosyror som normalt produceras av havslevande sniglar. Den nya syntestekniken baseras på flödeskemi i mikroformat (se avsnitt 2.10) tillsammans med en mycket exakt styrning av reaktionstemperaturen. Peptidligering är ett annat forskningsområde som kan komma att möjliggöra syntetisk produktion av större proteiner och toxiner. Vid ligering används speciella kemiska reaktioner för att sammanfoga två eller flera kortare peptider till längre kedjor [Kulkarni 2018]. Tekniken har funnits länge, men har under senare år blivit allt mer förfinad. Peptidligering har använts i kombination med annan peptidsyntesteknik för att göra proteiner om flera hundra aminosyror. Den nya tekniken är även på god väg att få kommersiell användning för produktion av små mängder av längre peptider för forskningsändamål.

Sammantaget gör framstegen inom syntes av proteiner att det finns en risk att tekniken kan möjliggöra syntetisk produktion av toxiner för antagonistiskt bruk. Det är idag inte känt huruvida tekniken medger produktion av protein i större skala. Sådan produktion kräver även god kunskap om och kontroll av veckningen av de framställda proteinerna, eftersom den syntetiserade strängen av aminosyror måste anta rätt konformation för att ge ett aktivt protein.

2.6 DNA-syntes medger rekonstruktion av virus för forskningsändamål och har aktualiserat smittkoppor som B-hot

Syntes av gener, åtminstone kortare sådana, har varit möjligt länge och är mycket vanligt förekommande inom molekylärbiologisk forskning och bioteknisk utveckling. Modern teknik som är relativt enkel att använda har gjort DNA-syntes av organismers hela genom möjligt för fler forskare och till en lägre kostnad. Det finns även en mängd kontrakts-laboratorier som utför DNA-syntes på beställning.

Utvecklingen har dock en baksida eftersom tekniken möjliggör syntetisk produktion av mikroorganismer utan naturlig förlaga. Problematiken är störst vad gäller vissa virus eftersom information om virusets gensekvens i vissa fall kan vara tillräckligt för att rekonstruera viruset utan förlaga. Ett sådant syntetiskt virusgenom kan vara en början till produktion av virus, om man kan odla det i en lämplig celltyp. Den artificiella

⁸ Aminosyror är byggstenar för peptider och proteiner. Peptider har en kedjelängd på upp till 50 aminosyror. Längre kedjor benämns proteiner, som ofta även har en mer ordnad struktur än peptider.

genkopian måste designas så att den fungerar i det biologiska system man tänkt använda för att kunna kopieras och producera kompletta viruspartiklar, och kan vara mycket olik originalet. Denna process är komplicerad och det kan krävas ett hjälparvirus för att infektera en värdcell och få förökning av viruspartiklar. Sammantaget gör detta att ett lyckat experiment kräver expertkunskap om viruset i fråga och de molekylärbiologiska tekniker som krävs. 2017 demonstrerade forskare i USA och Kanada att det var möjligt att återskapa hästkoppsvirus i laboratoriemiljö [Bucht 2017, Kupferschmidt 2017]. Hästkoppsvirus är besläktat med smittkoppsvirus och experimentet illustrerar hur kraftfull gensyntes kan vara för att föröka ett virus utan att ha tillgång till det från början.

Gensyntes har utvecklats och blivit mer tillgänglig under de senaste fem åren, och kan vara en möjliggörande teknik för utveckling av B-stridsmedel. Sådan utveckling har många tekniskt avancerade steg som beskrivits ovan, och är förbehållen aktörer med mycket hög förmåga. Risker för användning av gensyntes i antagonistiska syften kan vara ökande, men bör vägas mot möjligheten att insamla, föröka och använda naturligt förekommande patogener vid utveckling av B-vapen vilket är en betydligt mindre tekniskt krävande process. En diskussion om hur tekniken kan regleras pågår i flera biosäkerhetsfora, och man har nått ut till relevanta företag, åtminstone i västländer [Diggans 2019]. Företag som tillverkar gener på beställning uppmanas kontrollera sekvensen mot databaser över kända patogener, något som redan anammats av branschen i viss mån [Nuclear Threat Initiative 2019]. Vidare har exportkontroll av gensyntesutrustning införts.

Forskning om smittkoppsvirus för att utveckla B-vapen har förekommit i flera länder. I och med att smittkoppsvirus skulle kunna återskapas genom gensyntes av en aktör med mycket hög teknisk förmåga har det återaktualiserats som ett potentiellt B-hot [Koblentz 2017]. Smittkoppsviruset (egentligen två varianter: *Variola major* och *V. minor*) utrotades genom en vaccinationskampanj ledd av WHO och målet nåddes officiellt 1980. Därmed var ett enormt globalt hälsohot utrotat. Viruset finns idag endast i två säkerhetslaboratorier, ett i USA och ett i Ryssland. Annat innehav av smittkoppsvirus, dess genom, eller större delar av det är förbjudet [WHO 2016]. Trots internationella överenskommelser om hanteringen av viruset har blotta innehavet varit föremål för anklagelser om återuppståndna vapenprogram, vilket gjort att frågan fortfarande har säkerhetspolitisk betydelse. Eftersom användning av smittkoppsvirus som B-vapen skulle kräva att aktören har ett eget fullgott medicinskt skydd väcker skyddsforskning på smittkoppsområdet lätt misstankar om offensiv verksamhet. Allmän vaccination mot smittkoppor har upphört, och eftersom det inte förekommer några naturliga utbrott är graden av immunitet förmodligen lägre än någonsin tidigare. Det gör att avsiktlig utspridning av smittkoppsvirus i antagonistiska syften kan få mycket svåra konsekvenser.

Möjligheten att rekonstruera virus innebär att säkerhetsläget kring virus kan försämrats på sikt, även om en sådan utveckling är osannolik. För att kunna producera kompletta viruspartiklar för antagonistiska syften krävs mycket goda kunskaper inom gensyntes, avancerad utrustning, och expertis inom flera biotekniska områden. Därtill kommer rigorösa hygienförhållanden samt eget smittskydd. Aktören måste dessutom utveckla en fungerande vapenbärare för utspridning. Dessa faktorer begränsar avsevärt risken att virus som härrör från gensyntes skulle kunna användas som vapen, och även möjliga aktörer till dem med mycket god teknisk förmåga.

2.7 ***Gain-of-function*-studier ger kunskap om virulens hos patogener och kan användas för att ta fram nya smittämnen**

Inom mikrobiologisk forskning används experiment där mikroorganismen som studeras tillförs nya egenskaper genom genetisk förändring, i syfte att få en djupare förståelse för dess biologi. Sådana experiment kallas *Gain-of-function*-studier (GoF) och utförs ofta med sjukdomsaltrande mikrober för att studera viktiga faktorer för smittsamhet och patogenes⁹.

Resultat från sådana studier har stor betydelse för att öka våra möjligheter till skydd mot infektionssjukdomar, och på sikt även förutsäga hur nya patogener kan uppstå genom evolution. Egentligen används oftare *Loss-of-function*-studier (LoF), där en egenskap tas ifrån mikroorganismen, men metoden är inte möjlig att använda för alla typer av frågeställningar. Egenskaper som tillförs vid GoF-studier kan exempelvis vara ökad smittsamhet för en mikroorganism, eller förmåga att infektera nya arter [Selgelid 2016].

GoF-experiment utnyttjas framför allt inom forskning om virus för att öka förståelsen för hur de orsakar sjukdom och deras smittvägar. Eftersom vissa virus har ett föränderligt genom uppstår nya varianter ständigt och GoF-studier kan vara ett led för att förbättra vår kunskap om och möjligheten till respons mot nya sjukdomar. För att förändra ett virus kan man i vissa fall utnyttja dess egna naturliga mutationsbenägenhet och selektera för önskade egenskaper i djurmodeller eller cellkultur, ofta kallat passageodling. Det är även möjligt att studera betydelsen av specifika genförändringar genom att på genteknisk väg introducera önskade mutationer direkt i virusets arvs massa. Forskning som bygger på GoF har funnits länge, men metodiken har förenklats på senare år genom användning av nya molekylärbiologiska tekniker.

2011 visade forskare från Nederländerna, Storbritannien och USA att de kunde modifiera influensavirus så att det, till skillnad mot den omodifierade varianten, blev luftburet och smittade mellan illrar. Debatten om riskerna med sådana experiment har varit omfattande sedan dess, inte minst efter att ett förbud mot finansiering av GoF-studier på influensa- och coronavirus (MERS och SARS) infördes i USA 2014. Förbudet hävdes 2017 efter noggrann utredning [Burki 2018]. Det är svårt att dra gränser för vad som kan anses vara riskfylld GoF-verksamhet. I flera länder pågår framtagande och harmonisering av en utvidgad granskningsprocedur för GoF-verksamhet där forskare måste rättfärdiga valet av metod, och visa att nytta överväger risken som experimenten medför [National academies of sciences, engineering and medicine 2016b, Evans 2018]. I praktiken kan en stor del av riskerna med GoF-experiment hanteras genom noggranna hygienförhållanden, men det finns ändå farhågor om oavsiktlig spridning av virus som modifierats i laboratorier. För att ett GoF-experiment skall innebära en risk måste den förändrade organismen vara livsduglig i miljön, inte bara under experimentella förhållanden. I många fall kan mutationen som ger upphov till en ny funktion vara instabil, med det menas att den inte är till någon fördel för organismen och snabbt förvinns ur populationen.

Eftersom GoF-studier genererar kunskap om viktiga faktorer för smittsamhet och patogenes hos farliga mikroorganismer, har risken att dessa insikter på sikt används i antagonistiska syften noterats [Imperiale 2018]. GoF-experiment är dock bara en av

⁹ Patogenes är de mekanismer som initierar och bidrar till sjukdom.

många typer av försök som används för att ta fram sådan kunskap. I dagsläget är riktade GoF-studier baserade på riktad genmanipulation förbehållna forskare med goda kunskaper om respektive organisms biologi och med tillgång till teknik för att förändra mikroorganismers arvsmassa med hög precision. Mer förutsättningslös GoF genom passageodling kan ha något lägre kunskapströskel, men kräver expertkunskap om virusodling av utföraren.

2.8 Gendrivare kan användas för att bekämpa skadedjur och konstruera ekologiska vapen

Gendrivare är genetiska element som ger en förhöjd nedärvning av en eller flera gener och därmed en viss egenskap [European Parliament Research Service 2018]. Forskning om gendrivare har funnits länge, och en tänkt applikation är att använda tekniken på insekter som skadar jordbruk eller människors hälsa. Exempelvis tros resistens mot malariaparasiter vara möjligt att introducera i myggor, och i kombination med en syntetisk gendrivare kan den egenskapen snabbt spridas i populationen, även om den inte innebär någon evolutionär fördel för bäraren. Gendrivare har också föreslagits för att styra könets avkomman, så att det ena könet favoriseras och därmed dominerar i nästa generation vilket på sikt leder till att arten utrotas. Diskussionen kring säkerhetsaspekter av användningen av gendrivare liknar mycket den som rör förädlingsarbete och geneditering av grödor och nyttodjur [Brossard 2019]. Moderna molekylärbiologiska verktyg har förenklat sådan forskning, och gör att den går att utföra på kortare tid. Riskfyllda försök med gendrivare kan potentiellt ge ekologiska konsekvenser om försöksdjur rymmer ut i miljön. Det finns även generella ekologiska risker förknippat med manipulation av en arts naturliga numerär som är svåra att överblicka.

Farhågor om att gendrivare skulle kunna användas för att skapa ekologiska vapen är svåra att värdera i dagsläget eftersom mycket forskning fortfarande återstår för att förstå möjligheter och risker med gendrivare [National academies of sciences, engineering and medicine 2016b]. Det är inte heller uppenbart i vilken kontext denna metod skulle användas med ett antagonistiskt syfte då effektiviteten och konsekvenserna av användningen är mycket svåra att förutse. Gendrivare kan på mycket lång sikt eventuellt användas för att förstärka nedärvning hos människa. Med tanke på människors långa reproduktionstid är detta inte ett akut problem, men en intressant aspekt av syntetisk biologi att bevaka ur en etisk synvinkel.

2.9 Friformsframställning kan användas för att tillverka komponenter "on demand" men även för produktion av krigsmateriel och produkter med dubbla användningsområden

Friformsframställning kallas populärt för 3D-printning, och innebär att ett föremål framställs genom att tunna skikt av material fogas samman lager för lager. Det finns flera olika tekniker som kan användas för friformsframställning, vanligast idag är att tunna skikt av pulvriserat råmaterial smälts samman lager för lager med laserljus [Brockmann 2018]. Föremålet kan i princip ha vilken geometri som helst.

Friformsframställning har funnits i över 30 år, och användes i början för att framställa enstaka mindre föremål av plast.

Teknikutvecklingen har gått mycket snabbt de senaste fem åren och idag kan man skriva ut föremål av många fler material än tidigare. Fördelen med friformsframställning är att det går att producera komponenter utan förlaga, det räcker med en elektronisk ritning som kan finnas tillgänglig och är lätt att dela online. Många skrivare kan användas för olika material och kan snabbt ställas om, vilket gör att enstaka objekt kan framställas kostnadseffektivt. Tekniken tros få stor betydelse för att producera reservdelar som är omöjliga att få tag på till äldre maskiner. En annan fördel är att produktion kan ske på samma ställe som användningen, eller utföras som kontraktstillverkning på distans, där kunden endast behöver skicka ritningen över önskad produkt. Moderna industriella skrivare kan tillverka föremål av syrafast stål, keramiska material, teflon eller till och med explosivämnen. En nackdel med friformsframställning är att det i nuläget är svårt att uppnå samma kvalitet som vid konventionell tillverkning i fråga om hållfasthet och ytegenskaper.

Friformsframställning är generellt inte mindre tekniskt krävande än konventionell produktion när det rör sig om mer avancerade objekt. Högkvalitativa skrivare för friformsframställning är dyra och det krävs kunnig och erfaren personal för att hantera dem, samt tillgång till råmaterial av rätt kvalitet. Därför utförs avancerad friformsframställning i stor utsträckning av specialiserade företag som tar emot beställningar från externa kunder. Branschen är väl medveten om att oseriösa kunder kan försöka beställa delar till vapen eller kontrollerad utrustning och arbetar därför aktivt med att förhindra att så sker [Stehn 2017]. Samtidigt pågår diskussioner om att reglera handel med själva skrivarutrustningen. Tekniken kan användas för att kringgå exportkontroll av exempelvis kemiska reaktorer eller bioreaktorer genom att köpa skrivare och framställa önskad utrustning på plats, och den kommersiella tillgängligheten av avancerade skrivare ökar [Spiez convergence 2018].

2.10 Flödeskemi förändrar infrastrukturen inom kemisk industri och ger nya produktionsmetoder för kemikalier med relevans för kemiska hot

Vid kemisk syntes i flöde pumpas ursprungsmaterialet genom rörformiga reaktorer och produkten tappas kontinuerligt av. Sådana processer har använts länge inom kemisk basindustri för att tillverka stora volymer av vissa industrikemikalier. Utvecklingen inom området har på senare år gjort att allt fler kemiska processer kan utföras i flödesreaktorer, och tekniken används för allt mer komplexa produkter [Plutschack 2017]. Tekniken börjar därför få stor betydelse för framställning av finkemikalier och aktiva läkemedels-substanser. En stor fördel med flödeskemi är att reaktorvolymen är förhållandevis låg och kräver betydligt mindre plats jämfört med konventionell syntesutrustning, men medger ändå en hög produktionskapacitet med ökad processsäkerhet. I en process med flera steg kan flera flödesreaktorer seriekopplas för att utföra en sekvens av kemiska transformationer, och tekniken är förhållandevis enkel att automatisera. Detta gör att en kemisk industri baserad på flödesteknik kan ha en annorlunda utformning än en traditionell.

I vissa avseenden är en sådan anläggning också enklare att ställa om mellan olika kemiska processer. Mobila flödesreaktorer finns redan, vilket gör att produktion av en

kemikalie kan utföras på plats där den skall användas utan mellanlagring och transport (jmf. avsnitt 2.9 ovan). Att överföra en konventionell kemisk process till flödeskemi kräver noggrann optimering och kunskap om reaktorsystemet och aktuella reaktioner, men är rent kemitekniskt inte särskilt komplicerat i många fall. Flödeskemi är i sig inte en möjliggörande teknik för framställning av kemikalier för antagonistiskt bruk, men kan möjligen göra det lättare att dölja sådan tillverkning eller minska omställningstid och lagring för operativ vapenkapacitet. Tekniken kan också förändra förutsättningarna för exportkontroll av kemiteknisk utrustning och inspektion av industrin.

2.11 Kommersiella drönare för jordbruksändamål kan ha dubbla användningsområden som vapenbärare

Tillgängligheten av flygande drönare (obemannade flygande system, UAS) och antalet verksamheter där de används har ökat [Bunker 2015, Fan 2020]. Avancerade drönare har stor användning såväl inom civil som inom militär verksamhet till exempel för övervakning och spaning.

Det finns rapporter om att även icke-statliga aktörer utnyttjat drönare i konflikter genom att modifiera dem för användning i attentat, exempelvis som bärare av explosivämnen [Martellini 2020]. Inom jordbruket har drönare börjat användas i allt större utsträckning för att bespruta grödor. Det finns idag speciella modeller utvecklade för att bära en flytande last och sprida den med god precision. Dessa har uppenbara dubbla användningsområden och skulle teoretiskt kunna användas som vapenbärare för B- och C-ämnena. Drönare används i flera länder för att sprida kravallbekämpningsmedel [Martellini 2020].

3 Slutsatser och framtidsperspektiv

3.1 Upptäckter på forskningsstadiet är svårbedömda med avseende på risk för framtida missbruk

Många nya tekniker och nydanande forskningsområden är behäftade med en risk för missbruk, betydligt fler än de som diskuteras i denna rapport. Till viss del är det en ofrånkomlig del av innovativ verksamhet, där uppfinnaren inte kan förutse vilka risker som kan uppstå vid missbruk av tekniken, eller vilka etiska dilemman som kan uppstå kring nya metoder inom forskning. Ofta görs en bedömning av ny tekniks eventuella dubbla användningsområden redan på forskningsstadiet, långt innan den utvecklats till sin fulla potential och blivit allmänt tillgänglig. En sådan initial bedömning är ofta ensidig, och dystopiska framtidsscenarioer målas upp för vad som skulle kunna vara möjligt, utan att ta hänsyn till vad som är realistiskt i praktiken. Sådan forskning exemplifieras ovan med gendrivare och geneditering av mänsklig vävnad, där vi idag inte vet vilka applikationer som är möjliga i framtiden. Det är heller inte möjligt bedöma om de kommer resultera i färdigutvecklad teknik som faktiskt fungerar i praktiken. Samtidigt kan genombrott, inom en helt annan forskningsdisciplin medföra att den kombinerade kunskapen ger helt nya, oförutsedda, tillämpningsområden.

En mer nyanserad bedömning av risken för framtida missbruk av uppfinningar redan på forskningsstadiet kan vara möjlig om den i högre grad involverar dem som besitter hög kunskap i frågan, det vill säga uppfinnarna själva. Hos utförare av nydanande naturvetenskaplig och teknisk forskning finns å andra sidan sällan insikt om problematiken med dubbla användningsområden. För att uppnå en nyanserad och kvalitativ analys och bedömning av möjliga framtida risker hos omogna forskningsfält krävs förmodligen större resurser för sådant arbete, och ett bättre samarbete mellan forskarsamhället, granskande myndigheter och forskningsfinansiärer.

3.2 Ny teknik med breda framtida användningsområden inom medicin, bioteknologi och kemi är viktigt att bevaka

Ny teknik som är allmänt applicerbar inom medicinsk forskning och läkemedelsproduktion får ofta stor spridning och användning. Innovationer som används för forskning och utveckling inom dessa områden kan vara behäftade med risk för framtida missbruk eftersom de rör människors hälsa.

Hur sådan teknik utvecklas och används är viktigt att bevaka på grund av dess möjliga framtida tillgänglighet och att nya användningsområden ofta upptäcks av användarna. När ny teknik övergår i kommersiella produkter finns möjlighet för ansvariga myndigheter att uppmärksamma producenter på möjliga dubbla användningsområden, och sådan dialog kan i bästa fall leda till riskreducerande åtgärder. Exempelvis kan produkternas faktiska utformning, informationshanteringen kring dem och hur de säljs påverka möjligheten att utnyttja dem för otillåten forskning och utveckling. Bland tillverkare av utrustning för gensyntes (avsnitt 2.6) finns flera exempel på goda ansatser att ta ett producentansvar.

Exempel på forskning som förmodligen kommer att resultera i nya produkter inom de närmsta åren är den om syntetisk och bioteknologisk produktion av större och mer komplicerade proteiner (avsnitt 2.4 och 2.5), där en fortsatt bevakning av utvecklingen på området är viktig för att bedöma risken för missbruk av tekniker för att producera toxiner för icke-legitima ändamål, och eventuella behov av kontrollmekanismer.

3.3 Kontrollen av kommersiellt tillgänglig teknik med uppenbar risk för missbruk behöver utvecklas

Utvecklingsstadiet hos ny teknik, från upptäckt till praktisk användning, är en viktig faktor för hur relevant risken för missbruk inom utveckling av biologiska eller kemiska vapen är vid tillfället då den bedöms. För de kommersiellt tillgängliga teknikerna flödeskemi, drönare och friformsframställning (avsnitt 2.9, 2.10 och 2.11) finns redan lättillgängliga produkter på marknaden, och risken är aktuell redan idag. För sådana tekniker är det viktigt att följa hur de sprids och utvecklas mot nya användningsområden.

Det är även viktigt att överväga om det finns anledning att begränsa möjligheten till missbruk av sådan teknik genom lagstiftning rörande handel och användning. Ett gott samarbete med berörd industri, informationsutbyte, internationell dialog och harmonisering är avgörande för att sådan kontroll ska vara meningsfull. Ofta finns redan äldre teknik för samma legitima ändamål på marknaden, vilket gör diskussionen om kontroll svårhanterlig.

Att noga följa och kontinuerligt bedöma risken för missbruk av kommersiellt tillgängliga produkter som är relativt lättillgängliga och enkla att använda kan vara särskilt viktigt med tanke på att sådan teknik kan förvärvas av icke-statliga aktörer med intresse för biologiska och kemiska vapen. Terrorgruppers intresse för drönare och teknikutvecklingen på drönarområdet samt kringutrustning för utspridning av vätskor och torra aerosoler illustrerar ett sådant problemområde.

3.4 Kunskapströsklar är återhållande för missbruk av ny avancerad teknik

För att applicera nya metoder eller avancerade produkter inom biologisk och kemisk forskning och utveckling krävs expertkunskap och erfarenhet. Kunskapströskeln för att använda dem är hög, och syftet med sådan teknik är ofta att möjliggöra forskning och utveckling av hög komplexitet. Användaren måste alltså inte bara vara kapabel att använda en ny teknik, utan behöver även en djup ämneskunskap för att applicera den framgångsrikt.

Denna kunskapströskel är en återhållande faktor för missbruk, eftersom det begränsar användningen av tekniken till forskare med djup kunskap om sitt område. Ofta lyfts farhågor om missbruk av de teknikområden som anses utgöra syntetisk biologi, som innehåller forsknings- och utvecklingsverktyg som spänner över en bred palett av utvecklingsstadier och kräver expertkunskap inom flera discipliner för att användas. Utveckling av nya avancerade biologiska vapen är en del av sådana framtidsscenarion, vilket kan vara teoretiskt möjligt men sannolikt begränsas till avancerade aktörer på grund av den enorma kunskapsuppbyggnad som skulle krävas.

Modern avancerad molekylärbiologi innefattar flera tekniker med hög kunskapströskel. Exempelvis ingår CRISPR/Cas och DNA-syntes som komponenter i färdiga produkter och tjänster för forskning och utveckling. De är möjliggörande tekniker för avancerad biologisk forskning, men möjliggör inte i sig själva utveckling av nya biologiska vapen. För detta krävs även en djup förståelse för en mycket bredare biologisk kontext. Teknikerna har redan haft mycket stor betydelse för utveckling av medicinska behandlingar av sjukdomar med en genetisk komponent och sannolikt kommer deras betydelse öka under det närmaste decenniet. Under denna period kommer sannolikt även antalet applikationer med potential att missbrukas öka och kunskapströsklarna för att använda dem minska. Detta illustrerar att det inte alltid är tekniken i sig, utan tillgängligheten av den och kunskapsnivån som krävs för användning som har betydelse för framtida risker.

3.5 Är nyttan med ny teknik värd risken?

Teknisk bedömning av risk för missbruk av ny teknik och forskning försöker, i det här beskrivna perspektivet, besvara frågan om en viss innovation eller produkt kan användas för utveckling, produktion eller användning av biologiska eller kemiska vapen.

I ett beslut om eventuell kontroll och reglering måste även såväl ekonomiska som risk- och nyttoaspekter tas i beaktande. Ny teknik med relevans för framtida biologiska eller kemiska hot är ofta resultatet av forskning som berör människors hälsa och medicinsk behandling av sjukdomar, så eventuella beslut om reglering och restriktioner måste därför övervägas noggrant. Forskning om virus är ett område där risk/nytta-balansen är aktuell, och ofta diskuteras. Virus är mycket enkla organismer, och kan relativt lätt förändras genetiskt med molekylärbiologiska tekniker. Inom forskning om virus används sådana tekniker rutinmässigt, och är oundgängliga för att bygga kunskap om biologin kring virus och utveckla medicinskt skydd, som exempelvis vacciner. Det finns risker med sådan forskning, men för att förstå och begränsa dem krävs en hög kompetens i de aktuella forskningsfrågeställningarna. Värdering av sådana verksamheters nyttor och risker måste därför utföras i tät dialog med forskare på området och varje forskningsprojekt bör värderas för sig. Det gäller även DNA-syntes, som redan idag är ett viktigt verktyg i utvecklingen av medicinska skydd mot virus. För att motverka riskerna för missbruk av dessa fält är det därmed viktigt med en sund och nyanserad etisk diskussion mellan såväl forskare inom fältet som med samhället i stort.

4 Litteraturförteckning

- Australiengruppen (2020),
<https://www.dfat.gov.au/publications/minisite/theaustraliagroupnet/site/en/introduction.html> (hämtad 2020-12-18)
- Brockmann K, Kelley R (2018), The challenge of emerging technologies to non-proliferation efforts: controlling additive manufacturing and intangible transfers of technology. SIPRI, Solna, <https://www.sipri.org/publications/2018/other-publications/challenge-emerging-technologies-non-proliferation-efforts-controlling-additive-manufacturing-and> (hämtad 2020-11-19).
- Brossard D, Belluck P, Gould F, Wirtz CD (2019), Promises and perils of gene drives: Navigating the communication of complex, post-normal science. *Proc Nat Acad Sci* 116 (16) 7692-7697.
- Bucht G, Frithz E (2017), Smittkoppor – Återskapandet av ett utrotat virus. FOI Memo 6117.
- Bunker RJ (2015), Terrorist and insurgent unmanned aerial vehicles: use, potentials, and military implications. Strategic Studies Institute, US Army war college. https://scholarship.claremont.edu/cgu_facbooks/50/ (hämtad 2020-12-04)
- Burki T (2018), Ban on gain-of-function studies ends. *The Lancet – infectious diseases* 18(2) 148-149.
- CRISPR Therapeutics (2020), <http://www.crisprtx.com/> (hämtad 2020-12-18).
- Diggans J, Leproust E (2019), Next steps for access to safe, secure DNA synthesis. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 7:86.
- Ekström F, Näslund J, Stenberg P (2019), Syntetisk biologi – möjligheter och utmaningar för totalförsvaret. FOI Memo 6746.
- European Parliament Research Service (2018), What if we genetically engineered an entire species? Van Woensel L, Van Steerteghem J, Scientific Foresight Unit, [https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_ATA\(2018\)624270](https://www.europarl.europa.eu/stoa/en/document/EPRS_ATA(2018)624270) (hämtad 2020-12-11).
- Evans NG (2018), Ethical and philosophical considerations for gain-of-function policy: The importance of alternate experiments. *Front Bioeng Biotech* 6:11.
- Fan B, Li Y, Zhang R, Fu, Q (2020), Review on the Technological Development and Application of UAV Systems. *Chinese J. Electron.*, 29: 199-207.
- Fears R, ter Meulen V (2018), Assessing Security implications of genome editing: emerging points from an international workshop. *Front Bioeng Biotechnol* 6:34.
- Hjalmarsson K (2018), CRISPR – Verktyg för redigering av gener – Pandoras ask? FOI Memo 6435.
- Galanie S, Thodey K, Trenchard IJ, Filsinger Irante M, Smolke CD (2015), Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science* 349(6252) 1095-1100.
- Hartrampf N, et al. (2020), Synthesis of proteins by automated flow chemistry. *Science* 368, 980-987.

Liao, H-K et al. (2017), In vivo target gene activation via CRISPR/Cas9-mediated trans-epigenetic modulation. *Cell* 171(7), 1495 - 1507.

Imperiale MJ, Casadevall A (2018), A new approach to evaluating the risk–benefit equation for dual-use and gain-of-function research of concern. *Front Bioeng Biotech* 6:21.

Inspektionen för strategiska produkter (2020), <https://isp.se/pda/introduktion-till-pda/> (hämtad 2020-12-18).

Institute of Medicine and National Research Council (2015), Potential risks and benefits of gain-of-function research: summary of a workshop. Washington, DC. The national Academies Press. <https://doi.org/10.17226/21666> (hämtad 2020-12-03).

Jenzen-Jones NR (2020), Understanding the threat posed by COTS small UAV's armed with CBR payloads. Ur: Maurizio Martellini, Ralf Trapp. 21st Century Prometheus: Managing CBRN Safety and Security Affected by Cutting-Edge Technologies. Springer 2020.

Koblentz GD (2017), The De Novo synthesis of horsepox virus: implications for biosecurity and recommendations for preventing the emergence of smallpox. *Health Security* 15(6) 620-628.

Koblentz GD (2020), Emerging technologies and the future of CBRN terrorism. *The Washington Quarterly*, 43:2, 177-196.

Kulkarni SS, Sayers J, Premdjee B, Payne RJ (2018), Rapid and efficient protein synthesis through expansion of the native chemical ligation concept. *Nature Reviews Chemistry* 2, 1-17.

Kungliga Vetenskapsakademien (2020), The Noble Prize in Chemistry 2020. 7 oktober 2020. [Nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/](https://nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/) (hämtad 2020-10-14).

Kupferschmidt K (2017), How Canadian researchers reconstituted an extinct poxvirus for \$100,000 using mail-order DNA. www.sciencemag.org, doi:10.1126/science.aan7069 (hämtad 20201014).

Nakawa A, Matsumura E, Koyanagi T, et al. (2016), Total biosynthesis of opiates by stepwise fermentation using engineered *Escherichia coli*. *Nat Commun* 7, 10390.

National academies of sciences, engineering and medicine (2016a), Gain-of-function research: summary of the second workshop, March 10-11, 2016. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/23484> (hämtad 2020-12-09).

National academies of sciences, engineering and medicine (2016b), Gene drives on the horizon: advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/23405> (hämtad 2020-11-27).

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2018), Biodefense in the age of synthetic biology. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24890> (hämtad 2020-09-29).

NATO Science & Technology Organization (2020), Science & Technology trends 2020-2040. <http://www.sto.nato.int> (hämtad 2020-09-29).

Nuclear Threat Initiative (2019), Common mechanism to prevent illicit gene synthesis. 22 mars. <http://nti.org/7443A> (hämtad 2020-10-14).

Plutschack MB, Pieber B, Gilmore K, Seeberger PH (2017), The hitchhiker's guide to flow chemistry. Chem Rev 117(18), 11796-11893.

Selgelid MJ (2016), Gain-of-function research: ethical analysis. Sci Eng Ethics 22(4) 923-964.

Spiez CONVERGENCE (2016), Report on the second workshop 5-8 September 2016. Swiss Federal Institute for NBC-protection, Spiez Laboratory. <https://www.labor-spiez.ch/en/rue/enruesc.htm> (hämtad 2020-11-14).

Spiez CONVERGENCE (2018), Report on the third workshop 11-14 September 2018. Swiss Federal Institute for NBC-protection, Spiez Laboratory. <https://www.labor-spiez.ch/en/rue/enruesc.htm> (hämtad 2020-11-14).

Stehn M, Wing I, Carlile T, Dichario J, Mariani J (2017), 3D opportunities for adversaries: additive manufacturing considerations for national security. Deloitte University Press. <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/focus/3d-opportunity/national-security-implications-of-additive-manufacturing> (hämtad 2020-11-04).

WHO advisory comitte on variola virus research at its seventeenth meeting (2016), WHO recommendations concerning the distribution, handling and synthesis of variola virus. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340578> (hämtad 2020-10-14).

FOI är en huvudsakligen uppdragsfinansierad myndighet under Försvarsdepartementet. Kärnverksamheten är forskning, metod- och teknikutveckling till nytta för försvar och säkerhet. Organisationen har cirka 1000 anställda varav ungefär 800 är forskare. Detta gör organisationen till Sveriges största forskningsinstitut. FOI ger kunderna tillgång till ledande expertis inom ett stort antal tillämpningsområden såsom säkerhetspolitiska studier och analyser inom försvar och säkerhet, bedömning av olika typer av hot, system för ledning och hantering av kriser, skydd mot och hantering av farliga ämnen, IT-säkerhet och nya sensorers möjligheter.



FOI
Totalförsvarets forskningsinstitut
164 90 Stockholm

Tel: 08-55 50 30 00
Fax: 08-55 50 31 00

www.foi.se