

Statusartikel

CRISPR som funktionel kur af hæmoglobinsygdomme

Andreas Glenthøj^{1, 2}, Sarah Birgitte Ingemod Sand Carlsen¹, Marianne Hoffmann³, Eva Kannik Haastrup⁴, Lisbeth Pernille Andersen⁴, Nina Toft¹, Brian Thomas Kornblit¹, Jesper Brix Petersen¹, Henrik Hasle^{5, 6} & Marianne Rosenkrantz Segelcke Ifversen³

1) Dansk Center for Røde Blodceller, Afdeling for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Afdeling for Børne og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Blodbanken, Klinisk Immunologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital, 6) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

HOVEDBUDSKABER

- Allogen stamcelletransplantation har været den eneste kurative behandling for hæmoglobinsygdomme, men med begrænsninger som donormangel og risiko for komplikationer.
- CRISPR-teknologi muliggør genetisk redigering af patientens egne stamceller, hvilket øger produktionen af fosterhæmoglobin og medfører, at patienterne bliver funktionelt raske.
- CRISPR-genterapi er en ny mulighed for danske patienter, men den er ressourcemæssigt krævende og kræver specialiserede faciliteter.

Alvorlige hæmoglobinsygdomme såsom seglcelleanæmi (SCD) og transfusionskrævende β -talassæmi (TDT) udgør en betydelig global sundhedsbyrde med flere hundredtusinder børn født årligt på verdensplan [1]. SCD og TDT er autosomt recessive sygdomme, der skyldes mutationer i *HBB* på kromosom 11, der koder for β -globin. I Danmark såvel som resten af Europa er både prævalens og incidens af hæmoglobinsygdomme stigende grundet øget antal individer med etnisk ophav i de endemiske områder uden for Nordeuropa [2-4].

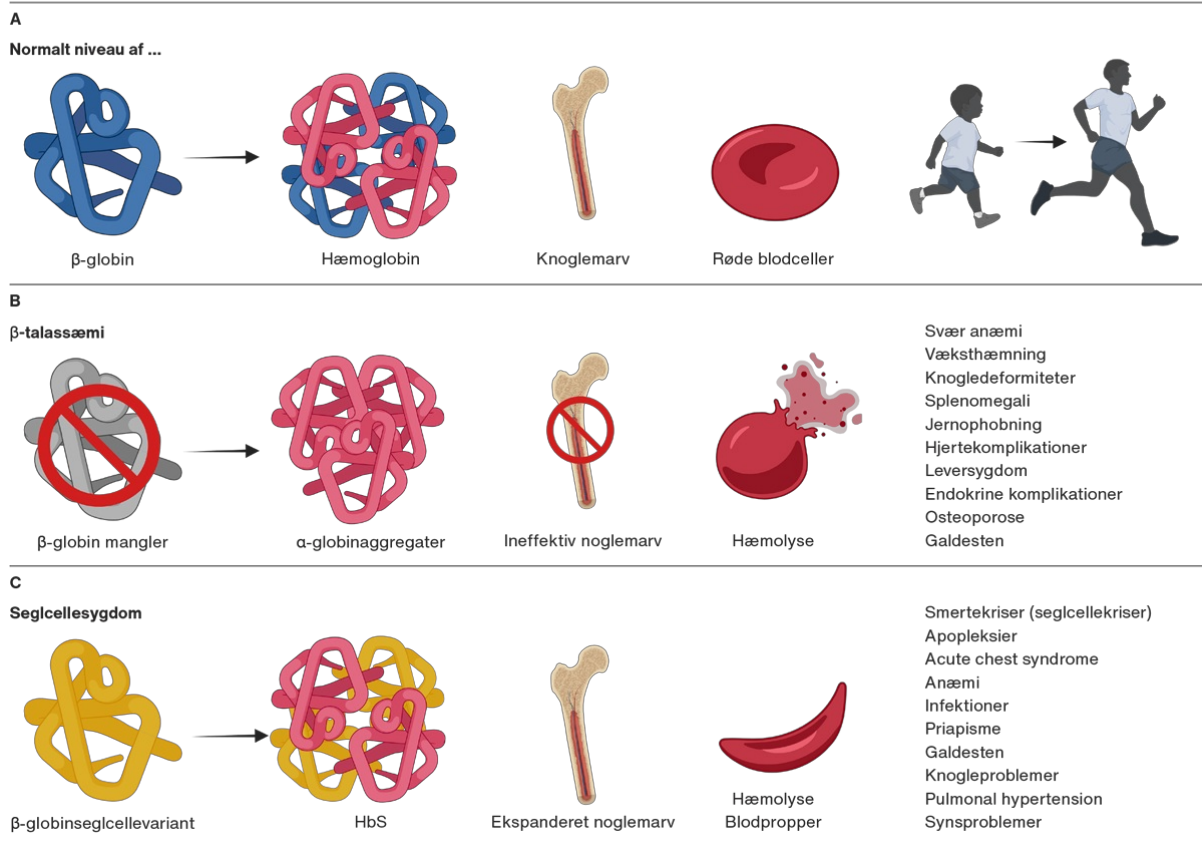
Uden behandling er SCD og TDT ofte dødelige i barndommen. Moderne behandlinger kan forlænge levetiden med flere årtier, men patienterne har fortsat komplikationer og væsentligt nedsat livskvalitet [5, 6]. Hidtil har allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) været den eneste kurative behandlingsmulighed, men behandlingen indebærer risiko for betydelig morbiditet samt mortalitet, og kun ca. 15% har en velegnet knoglemarvsdonor [6, 7].

Da β -globin udelukkende udtrykkes i knoglemarvens erytroide forstadier, er genkorrektion af *HBB* i hæmatopoietiske stamceller en mulig fælles kurativ behandling for patienter med SCD og TDT.

Transfusionskrævende β -talassæmi

β -talassæmi er karakteriseret ved mangel på β -globin, hvor ineffektiv dannelse af erythrocytter i knoglemarven og hæmolyse medfører svær anæmi fra 4-6-månedersalderen (**Figur 1**). Den kroniske hæmolytiske anæmi og jernophobning i væv medfører bl.a. væksthæmning, progredierende organskade på grund af jernophobning samt nedsat funktionsniveau og levetid.

FIGUR 1 β -globinsygdomme og deres patofysiologi. **A.** Normal produktion af β -globin resulterer i funktionelt voksenhæmoglobin, der understøtter normal erythropoiese i knoglemarven, hvilket fører til sunde røde blodlegemer og normal fysisk aktivitet. **B.** β -talassæmi er karakteriseret ved utilstrækkelig produktion af β -globin, hvilket medfører defekt erythropoiese i knoglemarven, anæmi og hæmolyse som følge af ødelæggelse af røde blodlegemer. **C.** Seglcellesygdom skyldes en mutation i β -globin, der fører til abnormt hæmoglobin (HbS), som polymeriserer under hypoxi og forårsager stive seglformede erythrocytter, som forårsager en række kliniske komplikationer. Figuren er udført med BioRender.



Standardbehandlingen af transfusionsafhængig talassæmi er enten livslang fast blodtransfusion hver 2.-5. uge kombineret med jernkulerende behandling eller HSCT. HSCT udføres, gerne inden pubertet, typisk med en vævstypematchet søskendedonor.

Der er identificeret > 500 genvarianter i *HBB*, som kan forårsage β -talassæmi [8], hvilket komplicerer gentterapi, der målrettet forsøger at korrigere specifikke genvarianter.

Seglcellesygdom

Seglcellesygdom skyldes en aminosyresubstitution i β -globingenet benævnt *HBB*:c.20A>T (HbS).

Seglcellesygdom omfatter: SCD, dvs. homozygoti for HbS; compoundheterozygot seglcellesygdom, dvs. HbS med en anden hæmoglobinvariant, f.eks. hæmoglobin C; seglcelletalassæmi, dvs. HbS i kombination med β -talassæmi. Mutationen medfører polymerisering af hæmoglobin, særligt når det deoxygeneres i perifere væv. Erythrocytterne bliver seglformede og ufleksible og okkluderer små blodkar, hvilket medfører smerter samt organskade (Figur 1) [9]. Standardbehandlingen af seglcellesygdom omfatter penicillinprofylakse (funktionel aspleni), pneumokokvaccination, hydroxyurea (øger fosterhæmoglobin (HbF)) og blodtransfusioner. Ved betydende komplikationer til sygdom eller behandling er der indikation for HSCT, også ved egnet ubeslægtet donor [10].

Debut af hæmoglobinsygdomme

Hverken β -talassæmi eller seglcellesygdomme er symptomgivende fra fødsel, da barnet stadig producerer betydelige mængder HbF. HbF er en tetramer bestående af to α -globiner og to γ -globiner ($\alpha_2\gamma_2$). Funktionelt fungerer HbF glimrende og indeholder i modsætning til voksenhæmoglobin (HbA: $\alpha_2\beta_2$) ikke β -globin. Symptomerne ved sygdomme udgående fra β -globingenet (β -talassæmi og seglcellesygdom) opstår derfor først måneder efter fødslen, hvor barnet i stigende grad forsøger at lave voksenhæmoglobin ved hjælp af β -globingenet.

Genterapi til hæmoglobinsygdomme

Genterapi til SCD og TDT baseret på en lentiviral vektor med hurtigt β -globin har været tilgængelig for amerikanske patienter i en årrække [11, 12]. Den blev godkendt af EMA i 2019, men firmaet bag trak sig fra EU grundet manglende godkendelse til ibrugtagning i medlemslandene. For over to årtier siden viste første generation af genterapi med retrovirus at inducere leukæmi hos næsten halvdelen af de behandlede personer [13]. Dette har medført omfattende fokus på, om nye lentivirale genterapier indebærer samme risiko. Hidtil synes risikoen for leukæmiudvikling at være beskeden med kun ét tilfælde beskrevet hos en patient med SCD [14].

Flere konkurrerende genterapier er under udvikling, som det fremgår af en nylig oversigtsartikel [15]. Flere er baseret på clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR). CRISPR/CRISPR-associeret (Cas) 9 eller CRISPR/Cas12 kan specifikt ændre gener i de hæmatopoietiske stamceller og antages derved at indebære mindre risiko for leukæmiudvikling end virusbaseret genterapi. CRISPR-systemet består af en guideribonukleinsyre, der præcist leder Cas-nukleasen til den ønskede DNA-sekvens. Dette muliggør målrettet kløvning og efterfølgende indsætning af alternativ DNA-sekvens, hvilket resulterer i korrektion af genet, uden dets regulatoriske kontekst påvirkes. Selv om dette er elegant, har det hidtil vist sig enklere at kløve DNA i hæmatopoietiske stamceller end at introducere en ny genkorrigeret DNA-sekvens. Derfor er de fleste CRISPR-baserede genterapier til hæmoglobinsygdomme p.t. baseret på at ødelægge transkriptionsfaktorer eller deres bindingssite og derigennem inducere transkription af γ -globin som erstatning for det defekte β -globin. Herved erstattes det defekte voksenhæmoglobin af HbF.

Ved behandlingen isoleres patientens hæmatopoietiske stamceller ved leukaferese, hvilket er en velafprøvet teknik til at høste stamceller ved andre stamcellebehandlinger. Stamcellerne tilføres herefter CRISPR/Cas-komponenterne i et laboratorium (f.eks. ved elektroporation), hvorefter den ønskede genredigering sker med særdeles høj præcision. Efter genredigeringen reintroduces de korrigerede celler til patienten, hvor de integreres i knoglemarven og differentierer til blodceller, der bærer det rettede gen. Disse celler viderebringer genændringen ved celledelinger, hvilket fører til vedvarende produktion i knoglemarven af det korrigerede genprodukt.

CRISPR/Cas-teknologiens præcision medfører en lavere teoretisk risiko for insertionel mutagenese [16] sammenlignet med risikoen ved genterapi med traditionelle lentivirale vektorer, hvor der kun i begrænset omfang er kontrol over insertionssite.

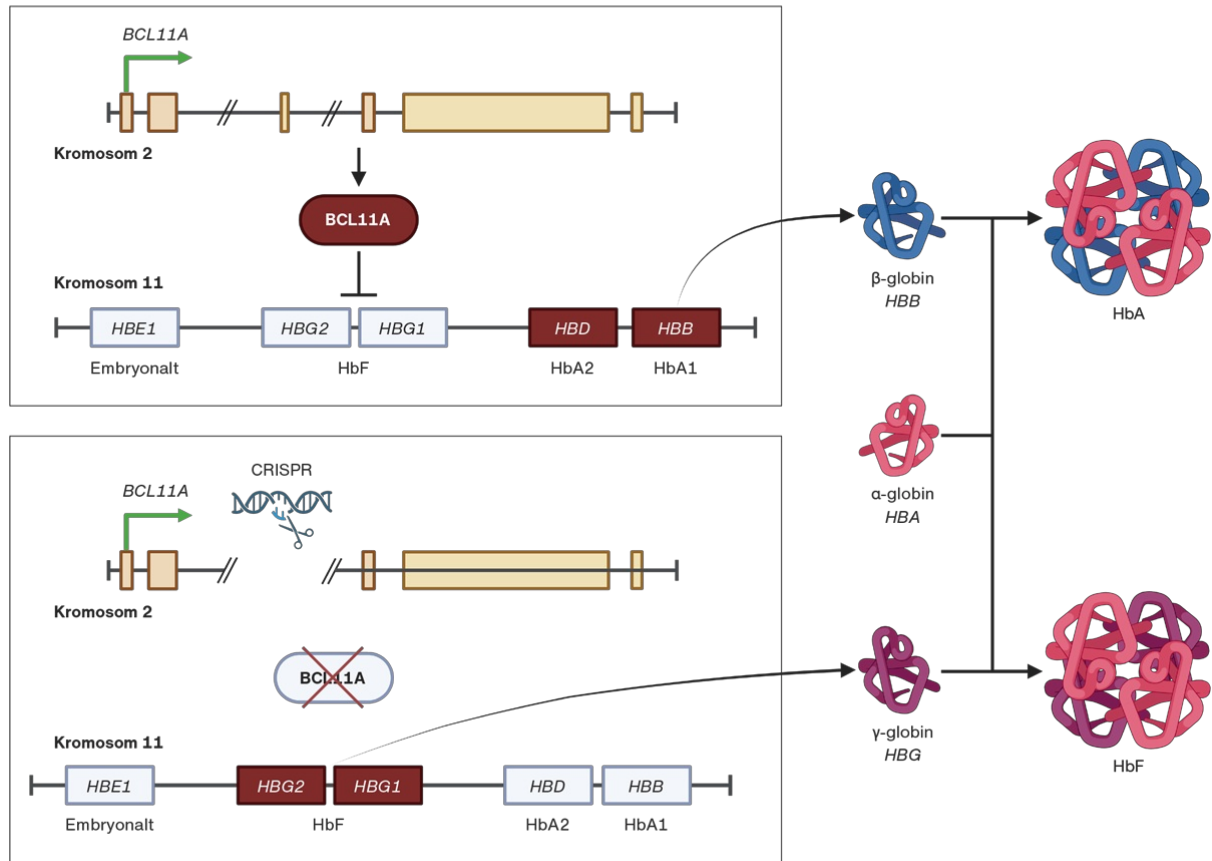
Genetisk mål for CRISPR ved hæmoglobinsygdomme

BCL11A

BCL11A er en transkriptionel repressor af γ -globin, der er afgørende for et skift af produktion fra HbF til voksenhæmoglobin (HbA), og *BCL11A* er derved et attraktivt mål i behandlingen af β -globinsygdommene β -

talassæmi og seglcellesygdom (Figur 2).

FIGUR 2 CRISPR-baseret genredigering til reetablering af fosterhæmoglobinproduktion. Overgangen fra føtal- (HbF) til voksenhæmoglobin (HbA) styres af *BCL11A*, som hæmmer γ -globinproduktion og fremmer β -globinsyntese. Herved dannes HbA og i små mængder en anden type voksenhæmoglobin, i.e. HbA2. CRISPR-baseret klipning af *BCL11A* eller *BCL11A*'s bindingssites reaktiverer γ -globin som erstatning for det defekte β -globingen (*HBB*) ved β -talassæmi og seglcellesygdom. Herved reetableres HbF-produktionen hos voksne som en funktionel kur af genetiske sygdomme i *HBB*. Figuren er udført med BioRender.



CRISPR = clustered regularly interspaced short palindromic repeats.

Personer med medfødte inaktiverende genetiske varianter i *BCL11A* eller i dets bindingssites i promotorregionen for γ -globingenet bliver ved med at producere HbF i betydelige mængder hele livet. Det er velkendt, at patienter med alvorlig hæmoglobinsygdom og samtidig persisterende HbF har milde forløb, og at niveauet af HbF er omvendt proportional med komplikationer og mortalitet. Patienter med HbF > 30% er typisk asymptomatiske.

Ved effektiv inaktivering af *BCL11A* i patientens egne hæmatopoietiske stamceller og dermed øget produktion af HbF udgør CRISPR-teknologien en funktionel kurativ behandling. Der er p.t. flere kliniske forsøg, som benytter dette princip. Behandlingen exagamglogenaugmenter er længst fremme og er EMA-godkendt og pr. februar 2025 også godkendt af Medicinrådet i Danmark på baggrund af to fase 3-forsøg til behandling af patienter over 12 år med TDT eller SCD [17, 18].

HBG1 og HBG2

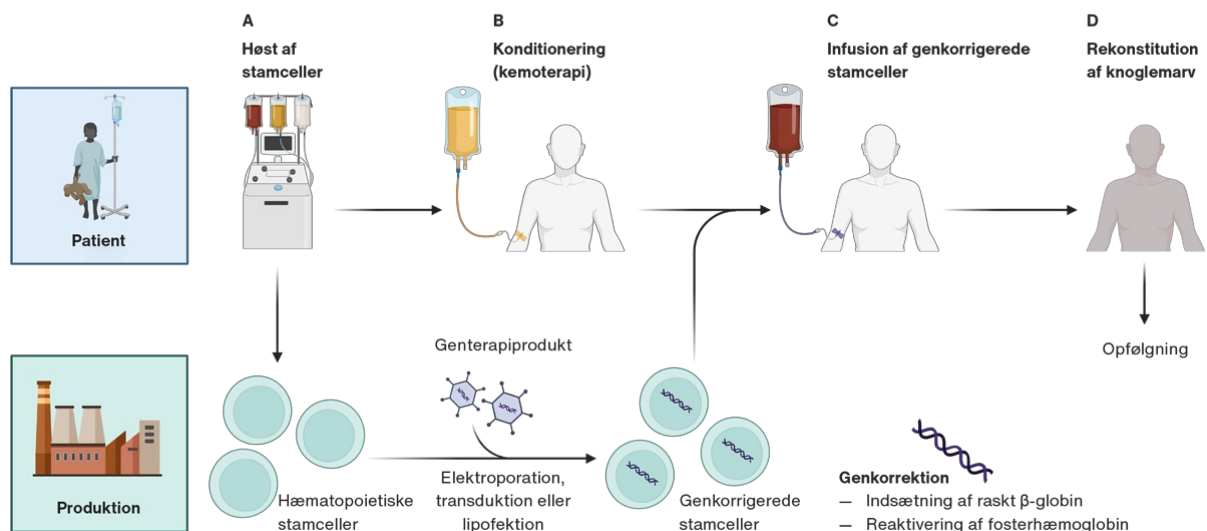
HBG1/2 koder for γ -globin, og visse medfødte genvarianter i promotorregionen for disse gener er forbundet med persisterende HbF. Dette kan også fremkaldes terapeutisk via genterapi, f.eks. ved at ødelægge bindingssitet for *BCL11A*.

I RUBY-forsøget (NCT04853576) anvendes genterapien EDIT-301 med AsCas12a-enzymet til at ændre *HBG1/2*-promotoren og dermed øge niveauet af HbF hos patienter med svær SCD [19]. Tilsvarende benyttede OTQ923-genterapiproduktet CRISPR/Cas9 til at introducere ændringer i *HBG1/2*, hvilket i et fase 1-2-forsøg øgede HbF til klinisk meningsfulde niveauer [20]. Dog valgte firmaet at afbryde den videre udvikling af produktet [21].

Patientflow og behandling

Ex vivo-genterapi er en proces, hvor patientens egne hæmatopoietiske stamceller udtages og genmodificeres uden for kroppen, hvorefter de genindføres i patienten (Figur 3). Først høstes stamcellerne fra patientens blod. Ved genterapi ønskes et meget højt antal stamceller, og der kan derfor være behov for 2-3 mobiliseringsforløb. De udtagne stamceller behandles derefter med genterapi i et højt specialiseret laboratorium.

FIGUR 3 Ex vivo-genterapi til behandling af hæmoglobinsygdomme. Patientens hæmatopoietiske stamceller høstes ved leukaferese og genredigeres ex vivo (A). Patienten gennemgår konditioneringsbehandling med kemoterapi for at forberede knoglemarven til de genmodificerede celler (B). De genkorrigerede stamceller reinfunderes til patienten (C). De genkorrigerede celler koloniserer knoglemarven og producerer funktionelle blodceller (D). Figuren er udført med BioRender.



Efter høst og genmodifikation gennemgår patienten en forberedende behandling med højdosis kemoterapi (konditionering), typisk busulfan, der gør det muligt for de genediterede stamceller at kolonisere patientens knoglemarv [22].

Efter konditioneringen indgives de korrigerede celler i en vene, hvorfra de finder vej til knoglemarven. Det tager uger for de genkorrigerede stamceller at genetablere knoglemarvens funktion, og i denne periode vil patienten have anæmi, trombocytopeni og neutropeni. Den dybe og langvarige neutropeni udgør en risiko for alvorlige infektioner, hvilket dog kan forebygges med antimikrobiel behandling.

Behandlingen gør det muligt at opnå varig genetisk korrektion ved hjælp af patientens egne celler, hvilket i modsætning til en traditionel allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation ikke indebærer risiko for alloimmunreaktioner (graft versus host-sygdom). Omvendt er opfølgningstiden på genterapierne kortere og den endelige sikkerhedsprofil derfor ukendt.

Omkostninger og værdi af genterapi

Hæmoglobinsygdomme udgør globalt en enorm menneskelig og økonomisk byrde, som har nødvendiggjort etablering af forskellige typer forebyggende screeningsprogrammer [23]. Standardbehandlingen omfatter livslang medicinsk behandling, hyppige blodtransfusioner, indlæggelser og ikke mindst sociale ydelser til syge patienter, hvor f.eks. sygemeldinger, forlænget uddannelsestid og flexjob/førtidspension ikke er usædvanlige. Dertil kommer inddragelse af raske pårørende, særligt forældre, som kan have tabt arbejdsfortjeneste. De præcise omkostninger er dog svære at opgøre. Hvor vi rimeligt kender prisen på en pose blod, er det omvendt svært at værdisætte forebyggelse af invaliderende komplikationer såsom apopleksier hos børn med SCD. Genterapi repræsenterer en potentielt kurativ engangsbehandling, der kan eliminere udgifterne til livslang symptomatisk og palliativ behandling. Særligt for børn kan dette føre til betydelige økonomiske besparelser på længere sigt. Imidlertid er genterapi tilsvarende højt prissat, hvilket kan udgøre en væsentlig barriere for godkendelse og implementering. Disse omkostninger betyder også, at behandlingen foreløbig er uden for rækkevidde i de fleste udviklingslande, hvor sygdomsprævalensen er højest. I Danmark har Medicinrådet i en skelsættende afgørelse godkendt exagamlogena autotemcel til enten TDT eller svær SCD, hvor der ikke er en tilgængelig beslægtet stamcelledonor. Godkendelserne gælder i første omgang i to år og bygger på Medicinrådets alvorlighedsprincip, hvor der åbnes for højere omkostninger og mindre omfattende datagrundlag.

Genterapi kræver avancerede laboratoriefaciliteter, højt specialiseret ekspertise samt omfattende akkreditering. Kapaciteten til denne type behandling deles med en række andre »advanced therapy medicinal products« såsom chimeric antigen-receptor T-celleterapi til kræftsygdomme, hvor der i disse år sker en voldsom ekspansion.

Konklusion

Selv om den senere nobelprismodtager *Linus Pauling* allerede i 1949 udnævnte SCD til »den første molekytlære sygdom« [24], er der kun udviklet få præparater til behandling af sygdommen. I modsætning hertil er udviklingen af genterapi, herunder CRISPR, gået hurtigt; siden opdagelsen i 2012 [25] er teknologien ændret fra at være et værdifuldt laborativværktøj til at blive en klinisk godkendt behandling med overbevisende effekt, herunder som behandling for SCD [17, 18].

Trods betydelige fremskridt står vi i dag over for udfordringer som høje omkostninger og kompleksitet af ex vivo-genterapi med tilhørende behov for specialiserede faciliteter og ekspertise. Adgangen til disse avancerede behandlinger er begrænset i lavindkomstlande, hvor sygdomsbyrden er størst. For at realisere det fulde potentiale af CRISPR-baseret genterapi er der behov for yderligere forskning og strategier, der kan gøre behandlingen mere tilgængelig og økonomisk overkommelig globalt.

Udvikling af in vivo-genterapi, hvor en enkelt infusion af et genterapiprodukt kan redigere hæmatopoietiske stamcellers DNA direkte i kroppen uden konditionering, tegner til på sigt at revolutionere feltet yderligere [26, 27]. Der er håb om, at dette vil bringe os et skridt nærmere en funktionel kur for hæmoglobinsygdomme og muliggøre skalering af behandlingen, så man kan imødekomme det globale behov.

Korrespondance *Andreas Glenthøj*. E-mail: andreas.glenthoej@regionh.dk

Antaget 7. april 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 26. maj 2025

Interessekonflikter AG oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Agios, Novo Nordisk, Pharmacosmos, Vertex Pharmaceuticals, Bristol Myers Squibb og Sanofi. MH oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Vertex Pharmaceuticals. NT oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Amgen. SBC oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Novartis. BK oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Immedica, Gilead, Medac, Sanofi og Novo Nordisk. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential

Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V12240888

doi 10.61409/V12240888

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

CRISPR as a functional cure for hemoglobinopathies

Severe haemoglobinopathies, including sickle cell disease and β -thalassaemia, represent significant global health burdens. CRISPR technology enables precise genetic editing of haematopoietic stem cells, with current therapies focused on boosting fetal haemoglobin production for a functional cure. This review finds that, while promising, ex vivo approaches require advanced facilities and substantial resources, limiting accessibility where the need is highest. Future development of in vivo methods may expand global access, addressing the urgent need for scalable and affordable treatments for these debilitating diseases.

REFERENCER

1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86(6):480-7. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.036673>
2. Gravholt EAE, Jørgensen FS, Holm C et al. Optimisation of the Danish national haemoglobinopathy screening programme: a prospective intervention study. EJHaem. (online 8. aug 2024). <https://doi.org/10.1002/jha2.980>
3. Gravholt EAE, Petersen J, Mottelson M et al. The Danish national haemoglobinopathy screening programme: report from 16 years of screening in a low-prevalence, non-endemic region. Br J Haematol. 2024;204(1):329-336. <https://doi.org/10.1111/bjh.19103>
4. Pereira MDM, Colombatti R, Alvarez F et al. Sickle cell disease landscape and challenges in the EU: the ERN-EuroBloodNet perspective. Lancet Haematol. 2023;10(8):e687-e694. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00182-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00182-5)
5. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. N Engl J Med. 2017;376(16):1561-1573. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510865>
6. Farmakis D, Porter J, Taher A et al. 2021 Thalassaemia International Federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. Hemasphere. 2022;6(8):e732. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732>
7. Pennings G, Schots R, Liebaers I. Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling. Hum Reprod. 2002;17(3):534-538. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.534>
8. Kountouris P, Lederer CW, Fanis P et al. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. PLoS One. 2014;9(7):e103020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103020>
9. Nardo-Marino A, Petersen J, Brewin JN et al. Oxygen gradient ektacytometry does not predict pain in children with sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2022;197(5):609-617. <https://doi.org/10.1111/bjh.17975>
10. Krishnamurti L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: updates and future directions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021(1):181-189. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000251>
11. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L et al. Biologic and clinical efficacy of LentiGlobin for sickle cell disease. N Engl J Med. 2022;386(7):617-628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117175>
12. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassaemia. N Engl J Med. 2022;386(5):415-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113206>
13. Yi Y, Noh MJ, Lee KH. Current advances in retroviral gene therapy. Curr Gene Ther. 2011;11(3):218-28. <https://doi.org/10.2174/156652311795684740>
14. Goyal S, Tisdale J, Schmidt M et al. Acute myeloid leukemia case after gene therapy for sickle cell disease. N Engl J Med.

- 2022;386(2):138-147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109167>
15. Sharma A. How I treat sickle cell disease with gene therapy. *Blood*. 2024;144(26):2693-2705. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024519>
 16. Yen A, Zappala Z, Fine RS et al. Specificity of CRISPR-Cas9 editing in exagamglogene autotemcel. *N Engl J Med*. 2024;390(18):1723-1725. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2313119>
 17. Locatelli F, Lang P, Wall D et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med*. 2024;390(18):1663-1676. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309673>
 18. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A et al. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2024;390(18):1649-1662. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309676>
 19. Hanna R, Frangoul H, McKinney C, Pineiro L. S264: EDIT-301 shows promising preliminary safety and efficacy results in the phase I/II clinical trial (RUBY) of patients with severe sickle cell disease using highly specific and efficient AsCas12a enzyme. *HemaSphere*. 2023;7(S3):e05170e0. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000967968.05170.e0>
 20. Sharma A, Boelens JJ, Cancio M et al. CRISPR-Cas9 editing of the HBG1 and HBG2 promoters to treat sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2023;389(9):820-832. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215643>
 21. Carvalho T. Discontinued CRISPR gene therapy for sickle-cell disease improves symptoms. *Nat Med*. 2023;29(11):2669-2670. <https://doi.org/10.1038/d41591-023-00088-6>
 22. Ifversen MS, Masmas TN, Kornblit B et al. Behandling af monogene sygdomme ved viral transduktion af hæmatopoietiske stamceller. *Ugeskr Læger*. 2020;182:V06200458. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/behandling-af-monogene-sygdomme-ved-viral-transduktion-af-haematopoietiske-stamceller>
 23. Glenthøj A, Samson M, Toft N et al. Det danske screeningsprogram for hæmoglobinopatier. *Ugeskr Læger*. 2021;183:V07200536. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/det-danske-screeningsprogram-haemoglobinopatier>
 24. Pauling L, Itano H, Singer S et al. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*. 1949;110(2865):543-8. <https://doi.org/10.1126/science.110.2865.543>
 25. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-21. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
 26. Breda L, Papp TE, Triebwasser MP et al. In vivo hematopoietic stem cell modification by mRNA delivery. *Science*. 2023;381(6656):436-443. <https://doi.org/10.1126/science.ade6967>
 27. Li C, Georgakopoulou A, Newby GA et al. In vivo HSC prime editing rescues sickle cell disease in a mouse model. *Blood*. 2023;141(17):2085-2099. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018252>