

# Epigenetikk: Alt er ikke bare



## Om forfatterene

• **Anette S. B Wolff** (PhD) tok dr.graden ved Universitetet i Bergen i 2005 og har siden jobbet som forsker ved det samme universitetet.

• **Bergithe Eikeland Oftedal** (PhD) disputerte for dr.graden ved Universitetet i Bergen i 2012 og har siden vært forsker i den samme forskningsgruppen som Wolff. De gikk i 2016 sammen og startet Mendelia- et kompetanseselskap i genetikk. Begge to har ekspertise i genetikk og funksjonelle studier knyttet spesielt til autoimmunitet og immunsystemet. Totalt er de forfattere av ca. 50 artikler i internasjonale forskningsjournaler. Wolff og Oftedal brenner for å gjøre genetisk kunnskap mer tilgjengelig for folk flest. Kontaktinformasjon: [post@mendelia.no](mailto:post@mendelia.no)





# gener





Det er en konstant interaksjon mellom det eksterne og interne miljøet som er nødvendig for normal utvikling og god helse. Selv om mye forklares av genene vi arver, tyder ny forskning på at miljøet også er en viktig deltaker. Det vil si at forholdene man lever i har potensiale til å «overkomme» eller kompensere for gener som medfører risikoegenskaper.

• av Bergithe E. Oftedal, PhD og Anette S. B. Wolff, PhD, Mendelia AS

«Det ligger til familien» er en frase vi ofte bruker, om det gjelder sykdom eller fasing på for eksempel neser. Men er det så enkelt? Hvordan arv og miljø former organismer har vært diskutert i lang tid og blir ofte satt opp mot hverandre. Mye tyder nå på at de kan linkes.

Det viser seg at hvordan genene våre kommer til uttrykk, kan være avhengig av miljøfaktorer. Et spørsmål i den forbindelse er om vi kan arve påvirkningen av miljøet som våre foreldre eller

besteforeldre levde i. Og, i så fall, hvor lenge og hvor fleksible er disse forandringene?

### Hva er DNA?

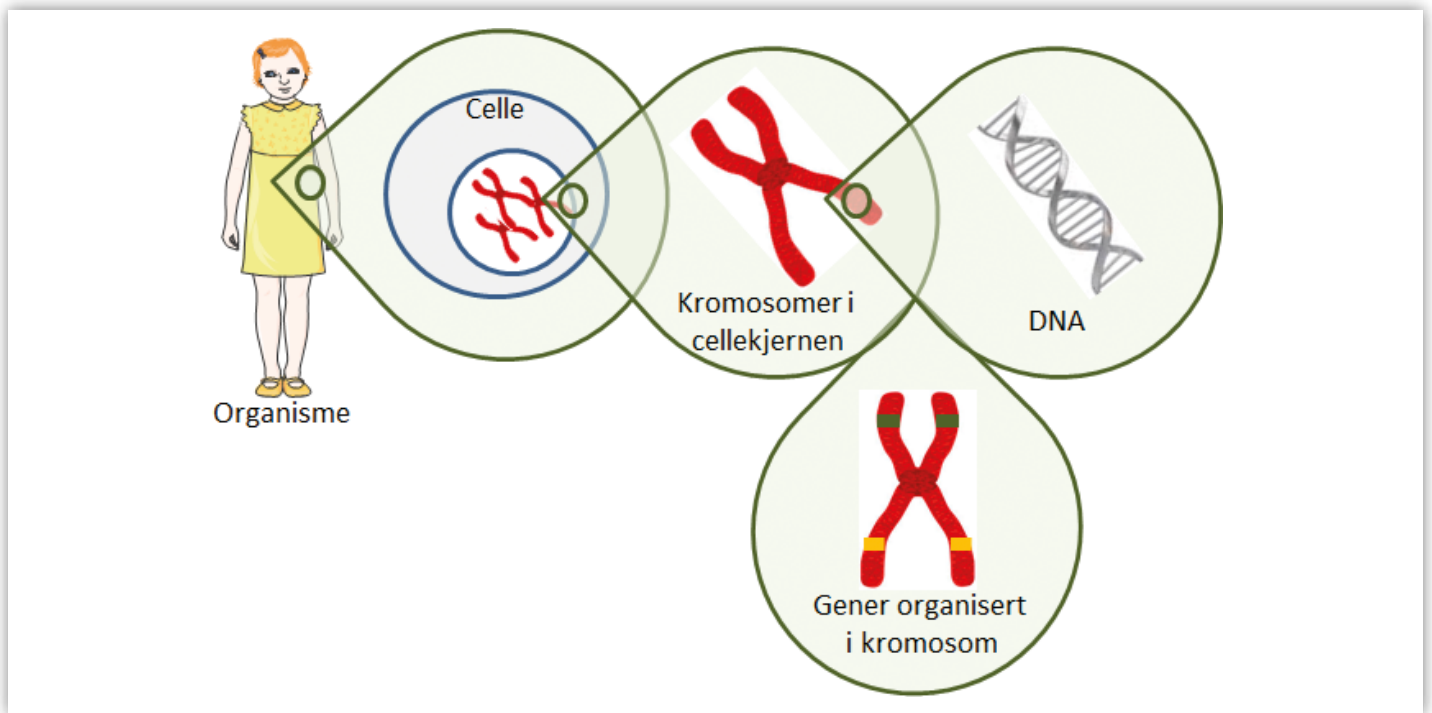
DNA (deoxyribonukleinsyre) er et molekyl som inneholder den genetiske informasjonen brukt i vekst, utvikling, virke og reproduksjon av alle kjente levende organismer og mange virus. Dersom man strekker ut DNA-tråden i en enkelt celle fra mennesket, vil man få en tynn tråd på omlag 1.8 meter. Det sier seg selv at for en slik mengde DNA å få plass i kjernen til en celle, og fortsatt være funksjonelt og fordeles

riktig til datterceller, kreves det streng organisering av DNA.

DNA i cellene våre er organisert i kromosomer. Hos mennesket er det 23 kromosom-par (46 kromosom), der X- og Y-kromosomet bestemmer om man blir jente eller gutt. Kromosomene eksisterer i par der den ene delen av paret arves fra mor og den andre fra far.

Organiseringen i kromosomer er spesielt viktig når cellene deler seg, da cellen må ha kontroll på at hver dattercelle får rett DNA. Den mest kjente tilstanden som skyldes feil i kromosomer er Downs syndrom, der det er ett kromosom for mye i alle cellene i kroppen.





Figur 1. Organisering av arvematerialet. Kroppen vår er bygget opp av celler som alle har identisk genetisk materiale (DNA) i cellekjernen. For å ha kontroll på DNA for å unngå feil når cellen deler seg og for å forsikre seg om at genene fordeles likt til datterceller, er DNA organisert i kromosomer. Man kan se genene som «bånd» på kromosomene i mikroskop, og det er her eksemplifisert med grønn farge for genet for øyefarge, og gul farge for genet for løs øreflipp. Hvert gen er i to kopier, en på hver arm, der den ene armen kommer fra mor og den andre fra far.

### Hva er gener og hvorfor er de viktige?

En avgrenset del av DNA som kontrollerer en egenskap, kalles et gen og er den fundamentale, fysiske og funksjonelle delen av arv. Et gen kan for eksempel gi utslag i blå eller brune øyne, om man kan «rulle tungen» til et rør eller om man har frie øreflipper, og disse egenskapene vil gå i arv og forklarer hvorfor man innen en familie gjerne har de samme trekkene.

Hvert gen koder for et protein, og det meste i kroppen vår er bygd opp og styres av proteiner (Figur 1). Proteinene er «byggesteinen» i kroppen og kommer i ulike varianter tilpasset sitt bruk, om det er i hud, hår eller tarm.

### Tekniske fremskritt

Frem til 2003 ble stor innsats lagt ned i

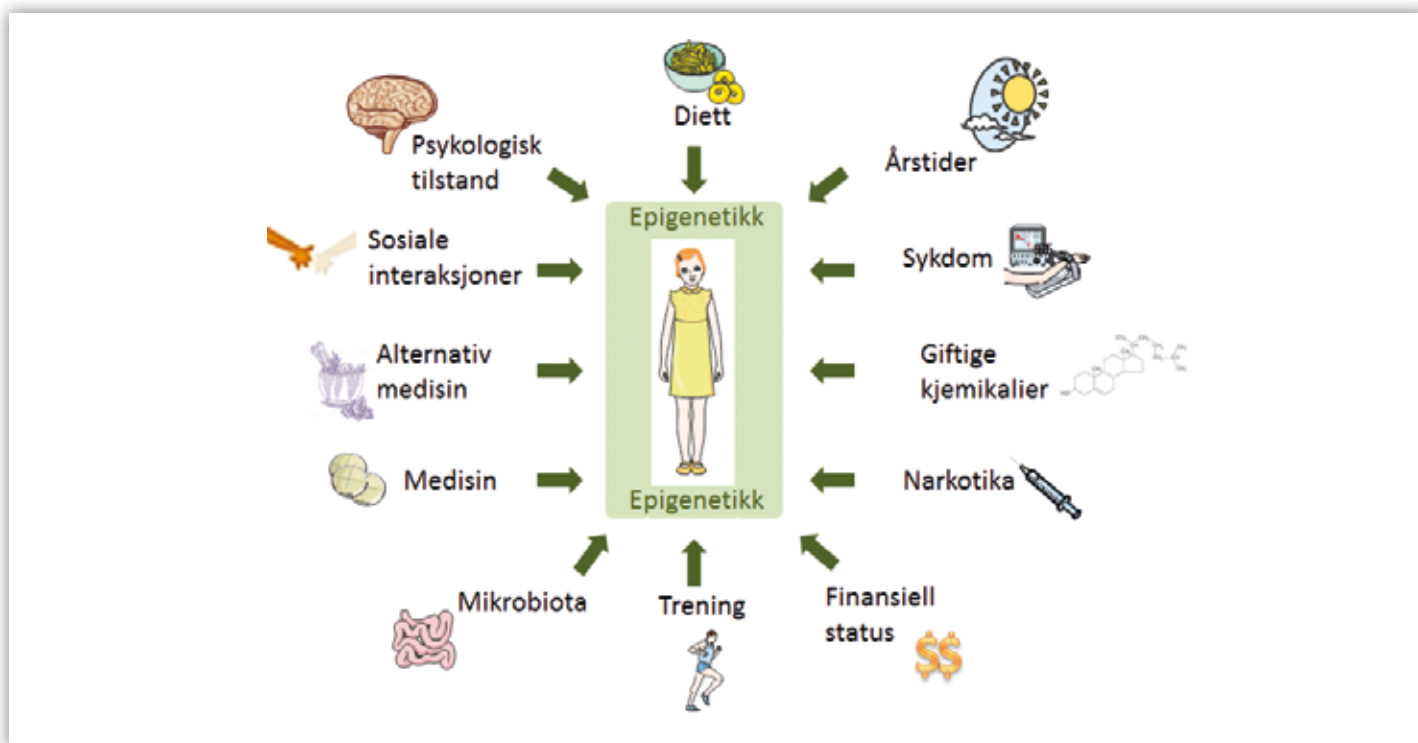
å sekvensere hele det human genomet. Det vil si at menneskets DNA-sekvens, det som utgjør genene våre, ble kartlagt. Lenge var tanken at når man visste hvordan genene i mennesket så ut, så ville man kaste lys over flere sykdommer og tilstander, og det som gjør akkurat deg til deg. Slik informasjon ville man da kunne bruke til å diagnostisere pasienter og å utvikle behandling som var beregnet på å kompensere for genfeilen. Så enkelt viste det seg likevel ikke å være. Det er per i dag kun et fåtall av sykdommer som skyldes defekter (mutasjoner) i ett enkelt gen.

De mest kjente eksemplene på dette innbefatter Huntingtons sykdom og cystisk fibrose, og det er tilgjengelig diagnostikk på grunnlag av den genetiske sekvensen i familier hvor disse sykdommene går i arv. Man tenker i

dag at flere sykdommer og tilstander kan skyldes variasjon i flere gener, der variasjonen i hvert enkelt gen ikke er nok til å gi tilstanden, men der så mange som kanskje flere tusen varianter til sammen kan utgjøre en forskjell. Løsningen til å forstå sykdom og helse ligger da sannsynligvis ikke i hvordan genene ser ut, men mer i hvordan de fungerer i «sitt miljø» sammen med andre gener og sammen med eksterne påvirkningskrefter.

### Men hva styrer genene?

I dag er vi midt inne i en relativt ny gren av forskningen som viser at alt ikke er bestemt av dine nedarvede gener. Det har vist seg at gener ikke bare kontrollerer, men også blir kontrollert. Dette kalles epigenetikk, en genetik som ligger «oppå» genene våre



Figur 2 Miljøfaktorer som kan påvirke epigenetikken vår. Vi utsettes daglig for miljøfaktorer som kan være med på å styre genuttrykket vårt, og som cellene våre må respondere på. Disse myke merkene på genene våre kan ha ulik varighet i cellen. De kan være meget korte som respons på en akutt stimuli, men også i noen tilfeller videreføres til neste generasjon (Kanherkar et al, *Frontiers in Cell and developmental biology* 2014).

og deltar i kontrollen av genuttrykket vårt. Dette bidrar til at man kan tenke på genene våre som mer fleksible og «flytende», der uttrykket av genene kan forandres og skues av og på. Så der det er viktig at DNA holdes identisk innen organismer og hvor nedarving av gener må skje strukturert og uten rom for feil, finnes det altså et ekstra lag som tillater at DNA brukes ulikt i ulike celletyper og hvor ytre og indre faktorer kan påvirke DNA og hvilke proteiner en celle «velger» å lage.

### Epigenetikk er som en lysbryter

Tenk deg kroppen som en boligblokk; det er kun nødvendig å ha lys på kjøkkenet når du lager mat, eller på badet når du bruker det. Epigenetikk er cellenes lysbryter og regulerer hvilke gener

som er skrudd av og på i kroppen vår. Dette er helt essensielt for organismen. Da hver enkelt celle i kroppen vår inneholder identiske kopier av DNA, må cellene regulere hvilke gener som til enhver tid er skrudd på. For eksempel vil en hjernecelle og en levercelle trenge helt forskjellige gener skrudd på for å kunne utføre sin spesielle funksjon. Og for at kroppen skal fungere er det viktig at levercellen ikke begynner å oppføre seg som en hjernecelle. I tillegg må cellene også raskt kunne regulere hvilke gener som er av og på i forhold til ytre faktorer, som hver gang vi spiser eller i reguleringen av døgnrytmen vår (Figur 2).

Rent biokjemisk skjer dette i cellene våre ved at epigenetiske flagg merker regioner av DNA som skal skues av eller på. Spesialiserte proteiner som kalles histoner regulerer så hvor stramt region-

er av DNAet i cellen er pakket sammen. Disse kan sammenlignes med trådsneller som DNA vikles rundt og disse trådsnellene ligger etter hverandre som perler på en snor. Det er flere biokjemiske signaler som kan merke hver enkelt trådsnelle, og disse styres av nedarvede genelementer i samarbeid med miljøfaktorer. Merkene som settes på trådsnellene, kan være aktiverende (skru på genet som ligger viklet rundt histonet) eller deaktivert og dermed skru av et genuttrykk. Epigenetikk integrerer derfor informasjonen som ligger i genene våre med alle de molekylære og kjemiske påvirkningene fra andre celler i kroppen og fra miljøet rundt oss. Sammen med genene våre vil epigenomet instruere det unike genuttrykket i hver celletype for å definere dens funksjonelle identitet (Rivera and Ren 2013).



## Genetisk fleksibilitet og arv

For organismer er det kritisk at genene holdes intakte og identiske mellom generasjoner for å unngå at feil i det genetiske materiale fører til uønskede effekter i neste generasjon. I motsetning til forandringer i DNA-koden (mutasjoner), er epigenetiske forandringer ofte karakterisert som myke forandringer og de kan endres. Epigenetikk er karakterisert av en dynamisk og fleksibel respons på intra- og ekstra-cellulær stimuli, gjennom kontakt mellom cellene våre, signalmolekyler fra andre celler eller fra miljøet organismen lever i.

Signalmolekyler, forandringer i hormonnivå og respons på stress er

eksempler på faktorer som kan føre til epigenetiske forandringer. Disse epigenetiske merkene kan ha ulik karakter og kan påvirke cellen for en kort tidsperiode, permanent og også ha mulighet for nedarving.

Ved vedvarende stress vil kroppen sette i gang produksjon av stresshormoner fra binyrene, blant annet kortisol. Disse hormonene betyr at kroppen må være på vakt, og fører til aktivering av proteiner som kan slå på eller av hele grupper med gener. Disse genene regulerer igjen uttrykkning av stresshormoner og fører til en «konstant på»-tilstand, som igjen sirkel-aktiverer gener og produksjon av proteiner som egentlig bare skal være aktive i unntakstilstand.

Stress og epigenetiske forandringer har vært mye studert i mus, hvor man har sett at stress gir forandringer i epigenetiske mønstre. Det er også vist at det er mange faktorer som spiller inn i reguleringen av stress, men de epigenetiske mekanismene som styrer stressresponsen er fortsatt ufullstendig forstått.

Det er i dag forskning som kan tyde på at disse myke merkene i DNA-koden vår også kan nedarves til følgende generasjoner. Det mest kjente eksemplet på dette er en analyse av data samlet inn i Nederland i årene med hungersnød fra 1944 til 1945. Barna som ble født i denne tidsperioden var ikke bare merkbart mindre, men som



voksne hadde de også en økt risiko for overvekt, hjerteproblemer og neuro-psykiatriske lidelser. Deres barn var igjen mindre enn gjennomsnittet selv om mat nå var tilgjengelig og levestandarden hadde gått opp.

Det er også vist at musebabyer som har mødre som steller pelsen deres, har epigenetiske merker som gir mindre stress enn musebabyer med mindre omsorgsfulle mødre. Dersom man byttet om mødrene, ville musebabyene med høyt stressnivå få senket dette når de kom til mødrene som viste større omsorg (Weaver, Nature Neuroscience 2004).

Studier innen epigenetikk hevder altså at traumatiske opplevelser kan arves gjennom generasjoner, og i ekstreme tilfeller påvirke livet til kommende generasjoner. På den andre siden viser de også at et «godt miljø» og

gode levevilkår vil kunne påvirke genuttrykk positivt, og endre forutsetningene for individet.

### Hva kan påvirke genuttrykket?

Hva er det så i miljøet som kan virke som «epigenetiske faktorer». Man vet at hormoner og kost/ernæring kan virke inn, men man vet også at hendelser og for eksempel hvordan et barn har det, kan påvirke genuttrykket. Påvirkning fra miljøet/omgivelsene kan føre til genetiske «risikotyper» kommer til uttrykk, eller at de forblir gjemt (Befring 2010) (Figur 2). Med andre ord om genene blir slått av eller på som i analogien om lysbryterne i huset vårt.

Tar vi utgangspunkt i en kvinnes liv, fra fødsel til død, er det flere forandringer man nå mener er styrt av

epigenetikk. Dersom man som baby blir ammet vil dette skru på enkelte gener, og omsorg kan medvirke til lavere stressnivå. Gjennom puberteten vil nye gener bli skrudd av og på; hormoner vil bli oppregulert og seksuell modning skjer. I voksen alder vil graviditet gi store forandringer i genuttrykk og i menopause vil det igjen skje store hormonelle forandringer. Alderdommen krever igjen sitt i form av gener som blir skrudd av. Gjennom hele livet vil altså gener blir skrudd av og på i respons til hvor vi er i livsløpet og hvilke miljøfaktorer vi møter på veien.

Noen barn kan være født inn i og utsatt for uheldige miljøpåvirkninger. De vil kunne ha eller ikke ha gener som utgjør en risiko for uheldig adferd. Hvordan oppvekstvilkårene er etter





hvert - hvis de for eksempel endrer seg fordi barnet får fosterforeldre. De kommer dermed i et nytt miljø, noe som vil kunne skru av de «uheldige genene». Det samme kan skje med genetiske kombinasjoner, for eksempel at man har potensial for musikalitet eller å «være god» i visse idretter; hvis de ikke blir stimulert så vil de genetiske «fordelene» heller ikke komme til syne. Det vil si at oppvekstforhold kan påvirke polariseringen av et genuttrykk, men det kan ikke endre den genetiske bakenforliggende koden.

Forskere har enda ikke en fasit for hva nøyaktig som utgjør epigenetiske faktorer. Men det er svært spennende at det man før trodde var styrt av et rigid

sett av gener, nå har vist seg å være mye mer fleksibelt.

Epigenetikken gir oss tilbake kontroll over genene våre, og der gener kan utgjøre en risiko eller et potensiale, kan miljøet være med å påvirke dette.

### Referanseliste

Kanherkar RR et al, *Front. Cell Dev. Biol.* (2014), Vol 2, Article 67; 1-21.

E Befring, I Frønes, MA Sørli (2010). *Sårbare unge: Nye perspektiver og tilnærminger*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.

Rivera CM and Ren B. *Cell* 155:39-55 (2013)

Weave ICG et al, *Nature Neuroscience* (2004), 7, 847-854



### VISSTE DU AT...

- Vi mennesker har ca. 99,8 prosent like gener, og vi er opp til 99,9 prosent like våre søsken. Til sammenligning deler vi ca. 98 prosent gener med sjimpansen.
- Dersom du kunne nøste opp alt DNAet fra alle cellene i kroppen din, ville du fått en tynn tråd som ville kunne rekke fra deg til solen og tilbake 4 ganger!
- Tenkte du kanskje at siden mennesket troner på toppen av næringskjeden så har vi flest gener? Vi har litt flere gener enn en vanlig rundorm. Derimot har mais og ris nesten dobbelt så mange gener som mennesket.
- Det er ikke bare slik at endringer i epigenomet kan føre til sykdom. Det omvendte kan også skje; altså at sykdom kan påvirke epigenomet.
- Sykdommene Angelmans syndrom og Prader-Willi syndrom skyldes arv i den samme genetiske komponenten, men fører til helt forskjellige symptomer basert på om genfeilen er nedarvet fra mor eller far. Det er sannsynligvis epigenetikk som er med å avgjøre hvilken gen-streng en arver fra sine foreldre.
- Før trodde man at hjernen var statisk; men nå vet man at hjernen har en plastisitet, altså evne til endring.
- Vil du teste hvordan musene reagerer på kos kan du teste dette på <http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/rats/>

### FAKTA om genetikk

- DNA er et molekyl som inneholder den genetiske informasjonen brukt i vekst, utvikling, virke og reproduksjon av celler.
- Et gen er en avgrenset del DNA som kontrollerer en egenskap.
- Et annet navn på hele «genmassen vår» er genomet.
- Histoner er proteiner som sørger for at DNAet inni cellene rulles stramt eller løst. Dette kan bli påvirket av miljøet.