

EPIGENETIK. Efter den genetiska revolutionen kommer nu den epigenetiska. Forskningen om epigenetiska mekanismer, som styr hur olika gener uttrycks, har vuxit explosionsartat de senaste åren. Det kan leda fram till bättre behandlingsmetoder mot folksjukdomar som diabetes och olika typer av cancer.

TEXTER: MIKI AGERBERG, FRILANSJOURNALIST

Epigenetik hett forskningsområde – länkar samman arv och miljö

Tomas Ekström är en av pionjärerna för epigenetisk forskning i Sverige, och han tvekar inte om forskningsområdets betydelse.

– Att både arv och miljö är viktiga för utvecklingen av många sjukdomar har man vetat länge, säger han. Men hur ser samspelet mellan dem ut? Den nya kunskapen om epigenetiska mekanismer har gett oss ett molekylärt handtag för att studera just detta.

– På så sätt kan epigenetiken ses som länken mellan arv och miljö. De epigenetiska mekanismerna är genernas fönster mot omvärlden.

Tomas Ekström är professor i molekylär cellbiologi vid

Karolinska institutet i Solna och forskar framförallt om epigenetik i samband med cancer. Forskningen om epigenetik och cancer tog fart på allvar i världen mot slutet av 1990-talet, och fortfarande är cancer den sjukdomsgrupp som dominerar inom epigenetisk forskning.

Bakom denna forskning ligger upptäckter av grundläggande epigenetiska mekanismer. En människa har nästan 30 000 gener, och i var och en av hennes cellkärnor finns samma DNA. Men det är inte samma gener som är aktiva i, exempelvis, en nervcell som i en muskelcell.

De epigenetiska mekanis-

merna är kemiska markörer som styr genuttrycket, alltså vilka gener som ska slås av och på. Därmed påverkar de bildningen av olika organ i kroppen och har också stor betydelse för utvecklingen av olika egenskaper och sjukdomar.

Epigenetiska förändringar innebär alltså att genernas uttryck förändras, trots att själva DNA-sekvensen är intakt. Det finns flera mekanismer för detta. Mest känd och studerad är DNA-metylering, som innebär att metylgrupper fäster direkt på DNA-strängen – resultatet blir vanligen att en närliggande gen tystas. Andra mekanismer är bland annat olika former av histonmodifieringar, alltså förändringar av de proteiner som DNA-strängen är lindade runt, något som gör olika gener mer eller mindre åtkomliga.

Tomas Ekström och hans forskargrupp riktar in en stor del av sin forskning på glioblastom, en mycket elakartad typ av hjärntumör, där överlevnaden i dag normalt bara är ett år efter diagnos och behandling. De arbetar längs flera olika spår för att med hjälp av epigenetiska mekanismer få fram bättre behandlingsmetoder.

De använder sig bland an-

»Talar man om livsstil måste man tala om epigenetik – det är ju via epigenetiska mekanismer som olika livsstilsfaktorer kan påverka hur generna arbetar.«

nat av så kallade HDAC (histondeacetylas)-hämmare, en typ av epigenetiska läkemedel som kan bekämpa cancerceller genom att förändra genuttrycket. Ett spår är att använda HDAC-hämmare i kombinationsterapi för att förstärka effekten av cancerläkemedel som används redan i dag, ett annat att använda dem för att förstärka effekten av genterapi.

Genom samarbete med ett danskt biotekföretag har de tillgång till neuronala stamceller som laddats med genen för enzymet tymidinkinas, som kommer från tomatplantan. När dessa sprutas in vid tumören tillsammans med prekursor AZT, omvandlar enzymet AZT till ett cellgift som bekämpar cancercellerna. Så långt genterapi.

– Läger man till HDAC-hämmare kan denna genterapi bli mer effektiv, säger Tomas Ekström. Genom att modifiera histonerna påverkar HDAC-hämmaren uttrycket av konnexiner – proteiner som bygger upp så kallade gap junctions, ett slags kommuni-

■ FAKTA. Epigenetik

- Begreppet epigenetik står för egenskaper av arvmassan som inte direkt kan förklaras av själva DNA-sekvensen. Epigenetiska mekanismer styr var, när och hur olika gener är aktiva. Epigenetiska förändringar är bestående i den meningen att de hänger med genom celldelningarna, men till skillnad mot genetiska mutationer är de inte oåterkalleliga utan kan påverkas.
- Det finns flera olika mekanismer för epigenetisk styrning. Mest känd är DNA-metylering, som innebär att metyl-

grupper (en kolatom och tre väteatomer) hängs på en av DNA-strängens baser, cytosin, något som brukar leda till att närliggande gener tystas. Olika typer av histonmodifieringar förändrar i stället de proteiner som DNA-strängen är lindade runt och påverkar därmed hur lättåtkomliga olika gener är. Histonerna kan modifieras via bland annat acetylering, metylering eller fosforylering. Epigenetisk styrning kan också ske på andra sätt, bland annat via mikro-RNA.



Tomas Ekström, professor i molekylär cellbiologi vid Karolinska institutet i Solna framför ett FCS (fluorescence correlation spectroscopy) som forskarna använder bland annat för att studera protein-protein-interaktioner i levande celler i realtid. Bilden på skärmen föreställer dock färgning av kalciumjoner i medulloblastomceller som behandlats med en speciell kombination av anticancerläkemedel och ett epigenetiskt läkemedel.

Foto: Göran Segeholm

kationskanaler mellan cellerna. På så sätt kan den förbättra kommunikationen och få fler stamceller att vandra ut bland tumörcellerna (Experimental Cell Research 2007; 313:2958-67).

– Resultaten hittills ser lovande ut, och kliniska försök på människor kan förhoppningsvis komma igång nästa år.

Parallellt med att utveckla nya behandlingsmetoder studerar Tomas Ekströms forskargrupp också hur glioblastom uppstår. Alla som har glioblastom har också en aktiv infektion av ett vanligt virus, cytomegalovirus (CMV), men man vet ännu inte säkert vad som är orsak och verkan.

– Vi har upptäckt att CMV påverkar DNA-metyleringen i cellerna, och alltså har epigenetiska effekter, säger Tomas

Ekström. En möjlighet är att viruset därigenom gör cellerna mer benägna att omvandlas till cancerceller. I så fall är det ett exempel på interaktion mellan miljö och gener – via epigenetik.

Om man söker i PubMed på »cancer« och »DNA-metylering« får man upp omkring 10 000 artiklar, varav hälften har publicerats de senaste fem åren. Det ger en bild av forskningsområdets omfattning och snabba tillväxt. Att just cancer dominerar har historiska orsaker, säger Tomas Ekström:

– Hittills är det utvecklingsbiologer och cancerfolk som har drivit epigenetikforskningen framåt. Forskningen inom andra sjukdomsområden ligger långt efter.

Det betyder däremot inte att epigenetiken skulle vara

speciellt viktig just vid cancersjukdomar, understryker han. Traditionellt har ju cancer snarare karaktäriserats utifrån tydliga genetiska förändringar, i form av mutationer. Men nu har forskarna också hittat epigenetiska förändringar i samband med en rad olika cancerformer. Några ledande epigenetiker, bland dem svensken Rolf Ohlsson, har till och med lanserat teorin att alla former av cancer startar med epigenetiska förändringar i stamcellerna.

Det är emellertid minst lika viktigt att skaffa sig ett epigenetiskt perspektiv på exempelvis hjärt- och kärlsjukdomar, reumatiska sjukdomar eller diabetes, säger Tomas Ekström:

– Sjukdomar som dessa påverkas ju både av gener och av livsstil. Och talar man om livsstil måste man tala om

epigenetik – det är ju via epigenetiska mekanismer som olika livsstilsfaktorer kan påverka hur generna arbetar.

När man söker på »diabetes« och »DNA-metylering« i PubMed hittar man i dag bara omkring 130 artiklar. Tre av dem, samtliga originalstudier, har svenska Charlotte Ling som huvudförfattare.

– När det gäller typ 2-diabetes och epigenetik ligger vi faktiskt i forskningens frontlinje i världen, säger Charlotte Ling, som är forskarasistent och arbetar på LUDC, Lunds universitets diabetescenter.

Hennes intresse för epigenetik väcktes när hon blev tillfrågad om att medverka i en spansk tvillingstudie, som publicerades 2005 och blev mycket uppmärksam. I par av enäggstvillingar har ju båda tvillingarna samma upp-



EPIGENETIK

sättning gener, men studien visar att genuttrycken skiljer sig mer och mer ju äldre tvillingarna blir. Allra störst epigenetiska skillnader hittade forskarna inom tvillingpar som levt länge åtskilda och hade olika livserfarenheter.

Det här stimulerade Charlotte Ling att börja leta efter epigenetiska faktorer i typ 2-diabetes, en sjukdom där man vet att både arv och livsstil påverkar risken att drabbas. De tre publicerade studierna handlar om tre olika kandidatgener för typ 2-diabetes. Två av dessa gener uttrycks i musklerna och har betydelse för förbränningen av socker och fett, den



Foto: Kennet Ruona

Charlotte Ling, forskarassistent på Lunds universitets diabetescenter, hoppas att hennes forskning kommer att leda fram till nya läkemedel mot typ 2-diabetes.

tredje uttrycks i bukspottkörteln och påverkar bland annat insulinfrisättningen (Journal of Clinical Investigation 2007; 117:3427-35).

I samtliga fall fann hon att epigenetiska faktorer spelar

in, bland annat genom att personer med riskvarianter av generna är mer utsatta för DNA-metylering när de blir äldre, vilket gör att genen ifråga fungerar sämre.

Detta är emellertid bara

början. Charlotte Ling och hennes medarbetare arbetar nu med flera nya studier, där de direkt undersöker olika livsstilsfaktorer som man vet har betydelse för risken att drabbas av typ 2-diabetes.

I en studie tar de prov på muskel- och fettvävnad på en grupp försökspersoner före och efter ett halvårs träning, för att undersöka hur träningen påverkar DNA-metyleringen. I andra studier undersöker de hur DNA-metyleringen påverkas av diabetesläkemedel och av fet mat.

På längre sikt vill hon också studera hur förhållanden under fosterlivet påverkar bar-

Kosttillskott ändrade genuttrycket hos

För precis fem år sedan publicerade den amerikanske forskaren Randy Jirtle en studie som kommit att få stor betydelse. På ett övertygande sätt visar den kraften i de epigenetiska mekanismerna.

I sin artikel redovisar Randy Jirtle, som är professor vid Duke-universitetet i North Carolina, resultaten från experimentet med möss. Han använde sig av en musstam som bär på en speciell mutation av den så kallade agouti-genen. Mutationen gör att dessa möss blir feta och har gul päls; de löper också kraftigt ökad risk att drabbas av diabetes och cancer.

Vad Jirtle gjorde var att han gav en grupp gravida mushonor några kosttillskott som brukar rekommenderas till gravida kvinnor, bland annat vitamin B₁₂ och folsyra. Effekten var slående. Medan ungarna till mushonorna i kontrollgruppen, som ätit sin vanliga standardkost, blev lika gula och feta som sina mammor, så blev ungarna till mushonorna som fått kosttillskott smala och hade brun päls – precis som normala möss, som ju saknar mutationen.

De bruna och smala musungarna i Jirtles experiment hade förstas den muterade genen kvar, men den var inte aktiv längre. Förklaringen är att kosttillskotten som mammorna fick är så kallade metylgivarer, som gör att metylgrupper fäster på vissa ställen längs fostrens DNA. Denna DNA-metylering åstadkom bland annat att den muterade agouti-genen stängdes av (Molecular and Cellular Biology 2003;23:5293-300).

– För första gången någonsin har vi kunnat visa exakt hur kosttillskott till mamman permanent kan ändra genuttrycket hos hennes avkomma, utan att själva generna förändras, kommenterade Randy Jirtle.

DNA-metylering är en av flera epigenetiska mekanismer, som alla har det gemensamt att de lämnar själva generna intakta men påverkar hur de uttrycks. De styr alltså vilka gener som är aktiva, var och på vilket sätt. Man kan grovt likna dem vid strömbrytare som, abrupt eller steglöst, slår av och på olika gener.

Fosterstadiet är en viktig tid för att forma en individs epigenetiska mönster, men

även efter födseln kan epigenetiska förändringar inträffa. Michael Meaney, forskare vid McGill-universitetet i Montreal, har visat detta i en fascinerande studie från 2004 om hur råttmammor behandlar sina nyfödda ungar.

Vissa råttmammor slickar och pysslar med sina ungar, medan andra struntar i dem. Precis som man kunde vänta sig, växer de välslickade ungarna vanligtvis upp till lugna och harmoniska råttor, medan de försummade ungarna tenderar att bli stressade och nervösa.

Det intressanta med Meaney's studie är att han hittat en mekanism för hur detta går till. Han kunde visa att mammans slickande förändrar DNA-metyleringen i nervceller i ungens hippocampus, något som bland annat påverkar utvecklingen av stresshormonreceptorer. De ompysslade råttungarna blir därmed mindre känsliga för stress (Nature Neuroscience 2004;7(8):847-54).

Sådana här epigenetiska förändringar är vanligtvis bestående under en individs livstid. Men till skillnad mot genetiska mutationer är de



Foto: Randy Jirtle

Ungarna till mushonorna som fått kosttillskott blev smala och hade brun päls, medan de andra ungarna blev lika gula och feta som sina mammor.

inte oåterkalleliga. Därför finns möjligheten att påverka dem med exempelvis läkemedel eller kosttillskott.

I en uppföljande studie lyckades Michael Meaney således upphäva effekten av dåliga barndomsupplevelser – alltså dåligt omhändertagande från mamman – genom att injicera läkemedlet TSA i de unga råttornas hjärnor. TSA är en så kallad HDAC-hämmare, en grupp av läkemedel som påverkar det epigenetiska mönstret. En annan HDAC-hämmare är för övrigt valproinsyra, som används vid behandling av epilepsi och bipolär sjukdom och som sannolikt utövar sin effekt via epigenetiska mekanismer.

Det första läkemedel som

nens epigenetiska mönster, och därmed kanske risken att de drabbas av typ 2-diabetes senare i livet.

Charlotte Ling hoppas att hennes forskning kommer att leda fram till nya läkemedel mot typ 2-diabetes:

– Epigenetiska läkemedel används redan mot cancer, och det kommer säkert sådana mot diabetes också. Men bättre kunskap om mekanismerna bakom typ 2-diabetes kommer också att göra oss skickligare i att använda andra behandlingsmetoder, som kost och motion, och att anpassa behandlingsstrategin till varje patients behov. ■

möss

skapats speciellt för att påverka epigenetiken är 5-azacytidin (Vidaza), som används mot en form av leukemi. Det verkar bland annat genom att stoppa hypermetylering av DNA och på så sätt återställa normalt genuttryck för gener som är viktiga för celldelningen.

Ett problem med läkemedel och kosttillskott som påverkar epigenetiken är att de verkar brett och därför riskerar att få fler effekter än den avsedda. Det är i det perspektivet man kan se debatten om obligatorisk folsyraberikning av vetemjöl, något som införts i bland annat USA och Kanada men som Sverige valt att avvakta med.

Man vet att om gravida kvinnor får extra kosttillskott av folsyra så minskar antalet barn som föds med ryggmärgsbräck. Samtidigt vet man att folsyra är en metylgivare – det var just därför Randy Jirtle använde den i sitt musexperiment för att tysta den muterade agouti-genen. Vilka genuttryck hos människan som kan påverkas av folsyraberikning – och om detta är positivt eller negativt – vet man inte mycket om. ■

Kan de epigenetiska förändringarna gå i arv?

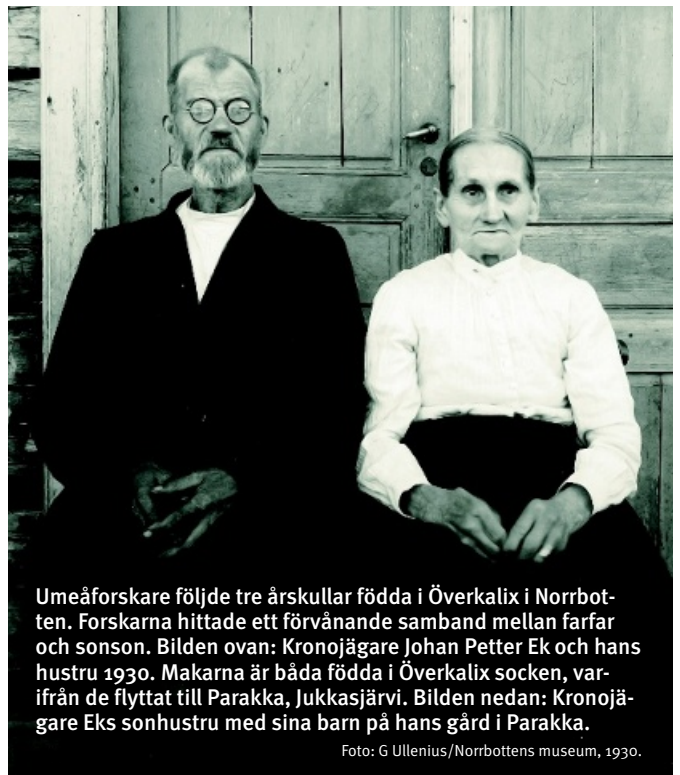
Kan epigenetiska förändringar gå i arv till kommande generationer? En uppmärksam svensk studie tyder på att det kan vara möjligt.

År 2002 publicerade en grupp Umeåforskare en studie som skakade om invanda föreställningar. Professor Lars Olov Bygren och hans medarbetare hade följt tre årskullar som föddes i Överkalix i Norrbotten åren 1890, 1905 och 1920, och dessutom samlat in uppgifter om dessa personers föräldrar och far- och morföräldrar. Vad de ville undersöka var om näringsförhållanden under uppväxten kan ha någon effekt på kommande generationers hälsa.

På 1800-talet var Överkalix ett isolerat och fattigt samhälle, som växlade mellan hungreår och god tillgång på mat beroende på utfallet av skörden. Allt detta finns dokumenterat i pris- och skördestatistik och rapporter från olika befattningshavare, vilket tillsammans med den gedigna svenska folkbokföringen gjorde det möjligt för forskarna att rekonstruera näringsförhållandena under uppväxten för generation ett och två.

När de kopplade samman dessa uppgifter med data om hälsotillståndet i generation tre, hittade de ett förvånande samband mellan farfar och sonson. Om det var svårt under en viss period av farfars uppväxt – den så kallade långsamma tillväxtperioden, ett par år runt tioårsåldern – så levde sonsonen längre och löpte mindre risk att drabbas

Frågan om epigenetiska förändringar kan stå sig mer än en generation är fortfarande omstridd, men det finns djurförsök som ger starka belägg för att så kan vara fallet.



Umeåforskare följde tre årskullar födda i Överkalix i Norrbotten. Forskarna hittade ett förvånande samband mellan farfar och sonson. Bilden ovan: Kronojägare Johan Petter Ek och hans hustru 1930. Makarna är båda födda i Överkalix socken, varifrån de flyttat till Parakka, Jukkasjärvi. Bilden nedan: Kronojägare Eks sonhustru med sina barn på hans gård i Parakka.

Foto: G Ullenius/Norrbottens museum, 1930.



av diabetes och hjärt- och kärlsjukdomar. Om farfar å andra sidan hade överflöd på mat under denna period låg sonsonen illa till och löpte bland annat fyra gånger så hög risk som normalt att dö i diabetes (European Journal of Human Genetics 2002; 10:682-8).

I senare, uppföljande studier har forskarna hittat mot-

svarande samband mellan far- mor och sondotter, och även i viss mån mellan far och son.

Umeåforskarnas märkliga resultat väckte internationell uppmärksamhet. Brittiska BBC skickade ett filmteam till Överkalix, och franska Le Monde toppade vetenskapssidan med den provocativa rubriken »Svensk epidemiolo-

EPIGENETIK

gisk studie ifrågasätter darwinismen.

– Nej då, jag är fortfarande darwinist, säger Lars Olov Bygren, professor emeritus i socialmedicin och i dag knuten till institutionen för biotvetenskaper och näringslära vid Karolinska institutet i Huddinge.

Han understryker att de ännu så länge bara visat att de här sambanden finns, inte vilka mekanismer som åstadkommer dem. Men vanlig genetisk selektion kunde uteslutas, säger han:

– Vi fann inget som tyder på det. I stället handlar det troligen om epigenetiska förändringar. Eftersom sambanden är könsbundna, sker överföringen sannolikt via y- och x-kromosomerna.

Frågan om epigenetiska förändringar kan stå sig mer



Lars Olov Bygren, professor emeritus i socialmedicin, planerar tillsammans med andra forskare en uppföljning av Överkalixstudien.

än en generation är fortfarande omstridd, men det finns djurförsök som ger starka belägg för att så kan vara fallet. Tydligast är en serie experiment av USA-forskaren Michael Skinner, där han under fosterstadiet utsatte råtthannan för ett växtgift med kända antiandrogena egenskaper. När hannarna blev vuxna fick

de mycket riktigt sämre spermakvalitet och fruktsamhet – men det fick också deras avkomlingar i minst tre generationer till. Michael Skinner har visat att det inte rörde sig om en mutation men har däremot konstaterat att det växtgift han använde påverkar DNA-metyleringen.

Den brittiske genetikprofessorn Marcus Pembrey, som själv deltagit i de senare Överkalixstudierna, har lanserat hypotesen att epigenetiska mekanismer kan fungera som ett slags snabbspår i evolutionen. DNA-metylering kan i sig vara mutagen, säger han, och om samma metylering återkommer i flera generationer kan den övergå i en mutation.

Till att börja med gäller det dock att visa om epigenetiska förändringar verkligen kan gå i arv hos människor och vilka

mekanismer som då är inblandade. Därför planerar nu Lars Olov Bygren – tillsammans med forskare från bland annat Karolinska institutet, Umeå universitet och University College i London – en uppföljning av Överkalixstudien.

Den här gången är målet att hitta mekanismerna bakom de samband de tidigare iakttagit. Därför planerar de bland annat att ta blodprov från en årsklass Överkalixbor för att kunna studera olika kända riskgener för bland annat hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes, och hur de påverkats av DNA-metylering.

– Vi har sökt pengar från två håll och märker ett växande intresse, säger Lars Olov Bygren. Jag har goda förhoppningar om att vi får pengar i år så vi kan sätta igång. ■