

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 B<sub>12</sub> 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 förstås 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 Meaneyns 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 metylgivar – 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 epidemiologi»