

Oversolgt epigenetikk

Per Olav Solberg
redaksjonssjef

Det kan være vanskelig å skille fantasi fra fakta i det som formidles av epigenetisk kunnskap i ulike medier. Forsker Ragnhild Eskeland ønsker å rydde opp.

Det *du* spiser i dag, vil påvirke helsen til dine barnebarn og oldebarn.« Varianter av dette sitatet blir ofte brukt som et forståelig bilde på det området innenfor genetisk forskning som kanskje har vært mest «hypet» det siste tiåret: epigenetikk.

Ragnhild Eskeland er blant Norges fremste forskere på dette feltet og leder en av tre epigenetiske forskningsgrupper på Institutt for biovitenskap ved Universitetet i Oslo. Hun har sett seg lei på at både enkelte forskere og journalister overselger det man faktisk kan vite om epigenetikk, og særlig det man kan vite om det som kalles transgenerasjonell epigenetisk arv.

– For å kunne bevise nedarving av epigenetiske merkelapper må du gå til fjerde generasjon.

– Det finnes ingen holdepunkter i dag for å si at mitt kosthold har konsekvenser for mine potensielle oldebarn, slår Eskeland fast.

Epigenetikk for «dummies»

Før Eskeland utbroderer dette poenget, må vi trenge lenger ned i hva epigenetikk er. James Watson og Francis Crick oppdaget strukturen av DNA-molekylet i 1953, en oppdagelse de mottok nobelprisen for ti år senere. DNA-molekylet er en lang tråd, som er pakket inn i hver cellekjerne i kroppen vår, og koder for omtrent 25 000 gener. I genene våre ligger oppskriften på hvordan vi kommer til å se ut, hvilke sykdommer vi kan komme til å utvikle, og hva slags egenskaper vi får, for å nevne noe. Hele den arvemessige informasjonen til en organisme – det totale DNA-innholdet – kalles vårt genom. Genomet er uforanderlig, derfor trodde forskerne i den tidlige fasen av genetikken at genes uttrykk er hogd i stein: Du er priggitt gene du fikk utdelt da du ble unnfanget, og nåde deg hvis du arvet gene for en sjelden og dødelig sykdom fra en fjern slektning.

Men det er her den nye, epigenetiske kunnskapen som begynte å vokse fram for rundt 20 år siden, nyanserer det mer deterministiske synet på våre gener: Selv om genomet er uforanderlig, er våre gener likevel fleksible. De kan uttrykke seg forskjellig ut fra hvilken miljøpåvirkning de utsettes for. Ragnhild Eskeland liker å bruke en metafor fra IT-verdenen for å forklare:

– Litt enkelt kan vi si at arvematerialet – genomet – er et nettbretts hardware, og at epigenetikken er software eller apper som brukes på nettbrettet. Akkurat som nettbrettet endrer uttrykk og funksjon ut fra hvilke apper du bruker, vil genene endre uttrykk – eller skrus av eller på – ut fra hvilke epigenetiske merkelapper som sitter på genet, sier hun.

«Epigenetiske merkelapper» er en samlebetegnelse Eskeland bruker på et stort antall mekanismer som er oppå eller over genomet og påvirker genes uttrykk.

– Vi er alle en miks av cirka halvparten arv og miljø. Det interessante med epigenetikken er at miljøet påvirker de epigenetiske merkelappene og derfor gene våre, og at disse merkelappene kan reverseres, sier hun.

Tvillingstudier

Den enkleste og mest brukte studien for å observere disse epigenetiske mekanismene er å sammenligne eneggede tvillinger som har vokst opp i ulike miljø. Jo eldre tvillingene blir, desto større forskjell er det på de epigenetiske merkelappene mellom dem.

– Selv om arvematerialet mellom de eneggede tvillingene er helt likt, kan de få forskjellige sykdommer i løpet av livet. Det forskere i senere tid har funnet ut, er at allerede i mors liv – der vi lenge har tenkt at miljøet er helt likt – kan miljøet være så forskjellig at vi allerede der kan observere små epigenetiske ulikheter mellom tvillingene. Det skal altså en svært liten miljøforandring til før disse forskjellene kan avleses på genene, sier Eskeland.

Epigenetisk arv

Den delen av epigenetikken som Eskeland her har beskrevet, er i liten grad kontroversiell. Vi vet at miljøet kan endre genenes uttrykk i våre egne og våre nærmestes liv. Det er knyttet langt mer usikkerhet til om disse endringene virkelig kan nedarves gjennom mange generasjoner.

– Her trekkes det etter min mening altfor raske slutninger ut fra svært lite forskningsmateriale. Forskning på dyr – og særlig mus – gir ikke entydige svar på om epigenetisk arv er en realitet, og man kan uansett ikke trekke slutninger fra museeksperimenter til hvordan menneskets epigenetikk fungerer, sier Eskeland.

I et av de mest kjente museeksperimentene på epigenetisk arv utsatte amerikanske forskere hannmus for elektrosjokk samtidig med at de fikk kjenne lukten av mandler. Mandellukt ble slik assosiert med skrekk hos musene, og de begynte å skjelve av lukten. Det viste seg også at barna og barnebarna til disse musene også ble reddet av mandellukt, selv om de ikke hadde vært utsatt for elektrosjokk. Altså et slående bevis for epigenetisk arv, skulle man tro.

– Problemet med eksperimentet var at man ikke kunne utelukke direkte påvirkning. Altså at foreldrene og besteforeldre gjennom atferd kan ha lært musebarna at lukt av mandler er farlig. For å unngå denne feilkilden gjorde man eksperimentet på nytt, men denne gangen sørget man for at det ikke var kontakt mellom generasjonene. Resultatet ble det samme, frykten for mandellukt forplantet seg også nå til de to neste generasjonene.

– *Altså et faktisk bevis på epigenetisk arv?*

– Det trodde man først. Men det var ikke så enkelt likevel. Man fant riktignok epigenetiske forskjeller på mandellukt-genet i spermen fra pappaen, men man kunne ikke observere denne forskjellen i genene i selve sanseorganet (nesen) til barnet og barnebarnet. Dermed vet man ikke helt sikkert hvilke mekanismer som har vært i sving. Man vet ikke om det er epigenetisk arv, sier Eskeland.

Tiden det tar

Hva vet vi da om epigenetisk arv hos mennesker? Lite, viser det seg. Det er forskjeller i bruken av epigenetiske merkelapper mellom mus og mennesker, og svært få studier gjort på mennesker. Indisier finnes, men ikke beviser. Blant annet er det gjort store befolkningsstudier gjennom flere generasjoner, der man har sett på endring av egenskaper mellom generasjonene. Et eksempel er fra andre verdenskrig og den nederlandske hungerkatastrofen i 1944, da befolkningen fikk dagsrasjoner av mat med et energiinnhold på bare 500 kalorier. Man har studert fødselsvekten til barn og barnebarn av kvinner som ble gravide i begynnelsen av denne hungersnøden. Funnene viser at første generasjon

barn hadde normal fødselsvekt, mens andre generasjon jentebarn hadde større sjanse for høyere fødselsvekt enn normalt.

– Det er liten tvil om at det her er epigenetiske effekter i sving, men ikke transgenerasjonell epigenetisk arv. Skal man kunne bevise epigenetisk arv, kan det ikke være noen direkte påvirkning mellom generasjonene. Både moren, barnet og kjønncellene i jentefosteret ble direkte påvirket av hungersnøden – altså er dette direkte epigenetisk påvirkning i tre generasjoner og ikke arv. For å kunne bevise nedarving av epigenetiske merkelapper må du gå til fjerde generasjon.

– *Hvordan kan man gjøre dette?*

– Det vil ta tid. Det er få studier på mennesker, og selvsagt uetisk å designe studier som det nevnte museeksempelet. På litt lengre sikt vil en blodprøve kunne vise alle dine epigenetiske merkelapper i blodcellene dine, og da kan man kanskje sammenligne denne blodprøven med blodprøven fra ens barn, barnebarn og oldebarn. Da kan man lete etter identiske epigenetiske merkelapper gjennom generasjonene som sammenfaller med en mulig egenskap, og komme et steg videre i å søke etter epigenetisk arv. Men det tar lang tid før vi kommer dit, og det vil være som å lete etter nålen i høystakken.

En epigenetisk psykologi?

Ragnhild Eskeland har bakgrunn i molekylærbiologi og har ikke forsket på epigenetikk og psykisk helse eller hvorvidt epigenetikk spiller inn når vår personlighet formes.

– *I psykologien mener man at vår personlighet er temmelig fastspikret når man har nådd en viss alder. I hvilken grad vet man om egenskaper som introverthet/ekstroverthet er påvirkbar av epigenetiske merkelapper?*

– Jeg tenker jo at miljøet – og dermed epigenetikken – spiller inn på denne typen egenskaper. Men det er ikke så enkelt som at ett gen koder for egenskapen introverthet. Det er nok heller slik at grupper av gener som fungerer og kommuniserer sammen, til sammen koder for denne egenskapen. Det er altså ikke noe enten – eller. I ditt eksempel vil man kunne tenke seg at man kan utvikle seg fra å være introvert til å bli noe mer ekstrovert på grunn av miljøpåvirkning som endrer de epigenetiske merkelappene og dermed genprogrammene, sier hun.

Men Eskeland holder faktisk på med et forskningsprosjekt som *har* psykologisk relevans. En forskerkollega av Eskeland (professor Hedvig Nordeng ved Farmasøytisk institutt, UiO) fant for et par år siden ut at bruk av paracetamol i mer enn 28 dager i svangerskapet øker risikoen med hele 70 prosent for at barnet skal utvikle ADHD-symptomer senere i livet.

– Vår forskningsgruppe jobber med disse funnene i et tverrfaglig endringsmiljø på UiO. Vi bruker humane embryonale stamceller som modell for tidlig nerveutvikling, og vi vil forsøke å finne ut om det er noe i paracetamol som gjør at noen epigenetiske merkelapper forandrer seg, avslutter Ragnhild Eskeland.

Referanse

Dias, B.G., & Ressler, K.J. (2014). Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature Neuroscience*, 17(1), 89–96. <http://doi.org/10.1038/nn.3594>