

Socialmedicinen och genetiken

Lars Olov Bygren

Lars Olov Bygren, professor emeritus, Institutionen för Samhällsmedicin och Rehabilitering, Umeå universitet. Anknuten till Karolinska Institutet, Institutionen för Medicin Huddinge (MedH).
E-post: lars.olov.bygren@ki.se

Det är dags att ta epigenetiken på allvar inom socialmedicinen. Socialmedicinen har en stor framtida utmaning, skillnaderna i sjukdomsincidens och sjukdomsföljder mellan kort-, medellång- och lång grundutbildning. Den kan mötas genom ett nytt verktyg, epigenetiken och dess teorier. Förståelsen av social etiologi till sjukdom och sjukdomarnas följder socialt kan förstås i grunden. Det kan avse dagens generation men också flera generationer bakåt och framåt. Resan började för 6 decennier sedan med tankarna om multifaktoriell etiologi. Den fortsatte med ett par teoretiska uppsatser om appliceringen på människa av modellförsöken på däggdjur. En station på vägen var en konkret epidemiologisk studie på människa som pekade mot epigenetiken. Ett nätverk bildades som angav läget för forskningsområdet. En första molekylär fördjupning publicerades som "preprint". Där kom en kittlande föraning om processerna bakom förvärvad ärftlighet.

It is time to take epigenetics seriously in social medicine. Social medicine has a major challenge for the future, the differences in disease incidence and consequences between short-, medium and long basic education. It can be met by a new tool, epigenetics and its theories. The understanding of the social etiology of disease and the social consequences of disease can be fundamentally understood. It can relate to today's generation but also several generations back and forward. The journey started 6 decades ago with the ideas of multifactorial etiology. It continued with a couple of theoretical papers on the application to humans of the model experiments on mammals. One stop along the way was a concrete epidemiologic study in humans that pointed towards epigenetics. A network was formed that indicated the status of the research area. A first molecular article was published as a preprint. It provided a tantalizing glimpse of the processes behind acquired heredity.

Introduktion

Socialmedicinen brottas ständigt med de stora klasskillnaderna i hälsa och välfärd och den olika starten för barn med olika social bakgrund. Vad gäller de avgörande faktorerna kan stat, region och kommun på många sätt minska skillnaderna genom deras planering av boendet, buffertåtgärder i arbetet, familjestöd, missbruksåtgärder, vård, omsorg, och kultur-stöd. Socialmedicinen kan peka på möjligheterna som dess forskning indikerar. Just nu verkar molekylärbiologin bli en viktig del för den, om epigenetikens teorier kan införlivas med deras vanliga teorier.

Epigenetisk ärftlighet

Den epigenetiska ärftligheten över generationerna, på människa, togs upp vid millennieskiftet vid dåvarande socialmedicinska institutionen i Umeå och är numera väletablerad. Vi visade i ett naturligt experiment att variation av skördarna i barndomen hos far- och morföräldrar till Överkalix-bor var följt av variabel mortalitet i diabetes och hjärt-kärlsjukdom (Bygren et al., 2021). Det var början till en linje som fortfarande pågår, numera vid Karolinska Institutets medicinska institution i Huddinge.

Gunnar Inghe i bakgrunden

Min resa inom socialmedicinen inleddes under min AT-tjänstgöring i socialmedicin under Gunnar Inghe och fortsatte med tiden vid socialmedicinska institutionen under honom i 15 år. Den har präglat mig. Under vår tid tillsammans skrev han bland annat två läroböcker och en populärmedicinsk bok med den fyndiga titeln ”Den ofärdiga välfärden”. Hans bakgrund i rättsmedicin och hans kliniska arbete i öppna frivården gav honom nog mycket i grundvärderingarna. Han betonade ständigt sin syn på sjukdomsetiologi och omvänt sjukdomarnas sociala följder. Den var multifaktoriell, hade ingen samlande teori utan var eklektisk, baserad på andra discipliners teorier. Ämnet borde nu i hans efterföljd pragmatiskt orienteras också mot molekylärbiologin. Den ser ut att förse oss med nycklar till förståelsen av social etiologi och omvänt sociala följder av sjukdom och nöd. Syftet med denna uppsats är att stimulera läsarna av Socialmedicinsk Tidskrifts jubileumsnummer att infoga molekylärbiologin i sina egna husbyggen av fakta.

Historik

Studier i bakgrunden

Svenska socialmedicinares intresse för epigenetiken är av sent datum. Bland biomedicinare i stort har den en längre historia. Modellförsöken fanns bland djur och insekter, bananflugor, masken *C. elegans*, zebrafisken, men också däggdjur. I modellförsöken på möss och andra däggdjur var epigenetiken och ärftligheten av fenotyperna pågående sedan decennier, på människa mest i teoretiska resonemang.

Tidig teoribildning

Judy Hall (1997) presenterade geners motsvarighet på människa, gener som var kända för påverkan av hjärt-kärl risker, Marcus Pembrey diskuterade tillväxtfaktorer med längdtillväxt som exempel (Pembrey, 1996). Anders Forsdahl visade hur förvandlingen från fattig region till välfärd vid andra världskriget medförde att barnen som föddes i regionen 50 år senare fick en överdödlighet i hjärtinfarkt. I ett brev till redaktionen för Brittiska läkartidningen frågade han: "Är dåliga levnadsförhållanden under barndomen en viktig riskfaktor för åderförkalkning?". Det inspirerade David Barker som senare visade att nutritionsbrist i graviditetens tre perioder gav olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Han kom fram till hypotesen att evolutionära mekanismer ligger bakom. Alla spekulerade de att förändringar av geners uttryck hos fenotypen, som nedärvt, måste vara viktig men svårförklarlig faktor.

Första studien på människa

Den första konkreta artikeln om generationsöverskridande epigenetisk nedärvning på människa publicerades från Socialmedicinska institutionen i Umeå och fick mycket stor uppmärksamhet i svensk och internationell dags- och veckopress som Nanny Fröman beskrev i Svenska Dagbladet (2003). Le Monde, BBC, The Times. Den studerade vad skördarna i Norrbotten under åren 1750–1925 hade betytt om farföräldrars tillgång på mat varierade för barnbarn födda kring sekelskiftet 1800/1900 i Överkalix. När farföräldrarna var runt den långsamma tillväxtfasen i tioårsåldern och det var misskörd hade barnbarnen som vuxna en överraskande lång levnad. Farfars överflöd av mat i tioårsåldern hade resulterat i ökad mortalitet i hjärt-kärlsjukdom och diabetes hos det manliga barnbarnet. Motsvarande tillgång på mat för farmodern, i ungefär samma ålder, medförde samma sak för det kvinnliga barnbarnet. Detta följde inte vanlig ärftlighet utan indikerade genomisk prägling, eller annan epigenetisk mekanism. Det naturliga experiment som väder och vind hade ställt till med, hade gett en förvärvad ärftlighet tre generationer senare (Bygren, 2001). En reproduktion

i Sverige har nu visat samma mortalitet, oavsett dödsorsak, medan cancer var significant dödsorsak (Vågerö et al., 2018).

Ny forskningslinje

Det blev en ny forskningslinje på Karolinska Institutet och ett nätverk som publicerade ett 'position paper' (Pembrey 2014). Många rapporter följde i denna period av epigenetisk epidemiologi. Den första rapporten i molekylär biologi kom med en metyleringsstudie av 1935 års födelsekohort i Överkalix (Bygren et al., 2018). Den visade bland annat att exponering av svält respektive överskott av mat och stress gav tre ontologier med mycket betydelsefulla skillnader i "insulin processing", "adipose development" och "hypothalamic development". Det tolkades som en första demonstration av mänsklig transgenerationell ärftlighet av epigenetiska markörer som följd av förfäders barndomsupplevelser av varierande tillgång på mat. Arbetet med denna kohort pågår närmast med en studie av genomisk präglning.

Förvärvad ärftlighet

Kulturellt kontra epigenetiskt arv

En kritisk syn på transgenerationell epigenetisk nedärvning på människa gav Horsthemke (2018). Sammanfattningsvis ansåg han att även om de molekylära märkningarna existerar, som överför epigenetisk information över generationer hos människor' är det mycket troligt att den generationsöverskridande överföringen av kultur är större. Genom kommunikation, imitation, undervisning och lärande överträffas effekterna av epigenetisk arv. Dessutom blir vår möjlighet att upptäcka detta fenomen försvårad. Kulturellt arv kan ha haft en adaptiv roll i evolutionen men bevisen för epigenetiskt arv mellan generationer var han skeptisk till. Han gav exempel på experiment som kan utesluta somatiska celler i ärftligheten men medgav att de inte kan göras på människa. På grund av dessa problem kan det för närvarande vara för mycket begärt att bevisa transgenerationell epigenetisk nedärvning hos människor men de bör hållas i åtanke och diskuteras (Hortsthemke, 2018).

Ett annat memento

Ärftligheten över generationerna av fenotypen sker bara vid kanske en procent av de epigenetiska förändringar som sker över livet som barn och vuxen till tiden för det nya barnets tillblivelse vid konceptionen. De raderas i två vågor i moderlivet och det nya barnet får bara föräldrarnas kombination genotyper bakom arvet. Barnet får bara normal ärftlighet. Men i någon enda procent undgås raderingen. Det kan visas bli betydelsefullt för förebyggande och terapi.

Därför att epigenetiska ärftligheten av fenotypen är reversibel på ett annat sätt än genotypens och avklingar efter 3-4 generationer.

Epidemiologin positiv

Observationsstudierna av överföring över generationerna av epigenetiska märken har utvecklats. Förutom genreglering via neurala och endokrint svarande signalvägar kan epigenetiska mekanismer såsom DNA-metylering av CpG-platser och mikroRNA-uttryck (miRNA) också modulera gentranskription. Epigenomens roll i cancerrisk och utveckling har beskrivits väl i många cancerformer, t.ex. i matstrupen pankreas och ovarium. En del är känt om hur sociala faktorer påverkar dessa cancerrelaterade epigenetiska processer (Goel et al.,2024).

Genomisk prägling

En mekanism känd sedan gammalt är genomisk prägling, som en förklaring till vissa kongenitala missbildningar och också förklaring till placentas storlek under graviditet. Den uppstår genom så kallad 'uniparental disomi' (UDP) då en eller flera gener får båda kromosomallelerna från fadern eller modern. Genuttrycket blir olika om det kommer från enbart fadern eller modern. Hittills har ett par hundra gener beskrivits varav många fått uttryck i hjärt-kärlrisker överlappande med cancerrisker efter nutritionsförändringar och andra exponeringar. Den finns för sjukdomsgener och suppressionsgener. Det intressanta med 'imprintade' gener är att deras epigenetiska modifieringar inte raderas i germ-line dvs då spermier och ägg bildas. Således är det möjligt att trans-generationella effekter beror på förändringar av genomisk imprinting.

Sociala exponeringar

Man har identifierat globala och genspecifika DNA-mönster för sociala faktorer till exempel låg socioekonomisk status i vuxen ålder, kort grundutbildning, boende i missgynnade områden eller 'socialt utsatta' områden. De har visats ge epigenetisk åldersacceleration som uppskattats av så kallade epigenetiska klockor samt översjuklighet i cancersjukdomarna och överlappande hjärt-kärlrisker. Mål för sökandet efter mekanismerna bakom denna ärftlighet har ofta varit DNAs cytosin-guaninbas (CpG) och histon-modifieringar där metylering och demetylering av en gen påverkar expressionen (Goel et al.,2024).

Från somatisk cell till könscell

Den epigenetiska nedärvningen kräver en mekanism där informationen om de inducerade egenskaperna kommuniceras från somatisk cell till könscell över generationer. Den blivande spermien och blivande ägget har många veckors

möten med somatiska grannceller. De får från dem material framför allt för sista steget, transkriberingen, före genuttrycket. Det är möjligt att genomisk imprinting kan förändras då blivande könsceller exponeras för miljöfaktorer. Mer forskning krävs dock för att testa denna hypotes. Också grannar till spermerna på vägen från testis till ovum får bitar av RNA, till exempel mikroRNA (MIR), med sig vid konceptionen.

Andra förklaringar

Autophagi som deltar genom att förse material till uppbyggnad av proteiner. Ett minne av autophagi över cellgenerationer har upptäckts av Füllgrabe (2015). Han spekulerade att detta kunde förklara epigenetiska ärftligheten i våra studier. Många andra förslag på förklaringar till epigenetisk ärftlighet finns i den vetenskapliga litteraturen. Till exempel riktas nu uppmärksamheten på cellens egna förmågor att övervinna stress. Det får allt större uppmärksamhet som förklaring. En grundläggande genetisk mekanism för transgenerationella svar på omgivningen vid könsspecifik överföring är också förmodad. Ribosomer som ligger strödda i cytoplasman utan egna höljen och var sedda som proteinproducenter som använde sig av dött protein efter autophagi har nu visats påverkas också av nutrition utanför cellen liksom vesiklar med dubbla höljen. Allt innehållande material som kan påverka ärftlighet.

Kliniska implikationer

Drygt 1300 artiklar i Web of Science handlar om epigenetik och sjukdom. Av dem är ungefär 3000 molekylärbiologiska, c:a 2000 handlar om ärftlighet, drygt 1000 rör vardera onkologi, och cellbiologi, knappt 100 vardera utspelar sig i neurovetenskap, farmakologi medicin, endokrinologi, kemi, inre medicin. Övriga rör kardiovaskulära systemet, näringslära/dietik, toxikologi, klinisk neurologi, företagshälsovård, geriatrik och gerontologi, psykiatri, hematologi, miljövetenskap. Det är stora delar av vård och omsorg som intresset för epigenetisk forskning finns representerat. Redan Barker visade att nutritionsbrist under fostertiden hade som följd diabetes, bröstcancer, astma, låg IQ, spädbarnsdödlighet, högt blodtryck, försämring av hörsel eller syn, schizofreni, och livsstilsval. Vi bidrog i en studie av förändring under av mattillgång under första hälften av graviditeten i förhållande till andra hälften medförde ökad risk för slaganfall på 1800-talet (Bygren et al., 2000). Epigenetikens roll i cancerrisk och cancerutveckling har beskrivits väl i många cancerformer till exempel i matstrupan, pankreas och ovarium och hur sociala faktorer påverkar dessa cancerrelaterade epigenetiska processer. Molekylär genetik kan bli en hjälp för socialmedicinare om de kan vara pragmatiska och införliva teorierna vid sidan av de traditionella.

Referenser

- Pembrey M, Saffery R, Bygren LO; Network in Epigenetic Epidemiology; Network in Epigenetic Epidemiology: John Carstensen, Sören Edvinsson, Tomas Faresjö, Paul Franks, Jan-Åke Gustafsson, Gunnar Kaati, B I B Lindahl, Johnny Ludvigsson, L H Lumey, Bitte Modin, Hans Nilsson, Michael Sjöström, Petter Tinghög, Denny Vågerö. Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *J Med Genet*. 2014 Sep;51(9):563-72.
- Bygren LO, Müller P, Brodin D, Kaati G, Gustafsson JÅ, Kral JG. Paternal grandparental exposure to crop failure or surfeit during a childhood slow growth period: Epigenetic marks on grandchildren's growth, glucoregulatory and stress genes *bioRxiv* 215467; doi: <https://doi.org/10.1101/215467>.
- Pembrey M. Imprinting and transgenerational modulation of gene expression; human growth as a model *Acta Genet Med Gemellol* (Roma) 1996 45: 111–125
- Hall JG. Genomic imprinting: nature and clinical relevance. *Annual Review of Medicine* ;48 :35-44.
- Füllgrabe J. The return of the Nucleus-Epigenetic regulation of autophagy, *AJ E-Print AB*. Karolinska Institutet 2013. (Thesis)
- Bygren, L.O., Kaati, G. & Edvinsson, S. Longevity Determined by Paternal Ancestors' Nutrition during Their Slow Growth Period. *Acta Biotheor* 2001;49, 53–59.
- Horsthemke B. A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nat Commun*. 2018; 9:2973.
- Goel N, Hernandez A, Cole SW. Social Genomic Determinants of Health: Understanding the Molecular Pathways by Which Neighborhood Disadvantage Affects Cancer Outcomes. *J Clin Oncol*. 2024;42:3618-3627.
- Bygren LO, Edvinsson S, Broström G. Change in food availability during pregnancy: Is it related to adult sudden death from cerebro- and cardiovascular disease in offspring? *Am J Hum Biol*. 2000;12:447-453.
- Vågerö D, Pinger PR, Aronsson V, van den Berg GJ. Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nat Commun*. 2018;9:5124.
- Fröman N. Umeåforskare rör om i Darwingrytan. *Svenska Dagbladet*, 19 juni 2003.