
Epigenetisk nedärvning i könscellerna – en ny mekanism i hjärnutveckling och senare sjukdom

HASSE KARLSSON

Ny forskning visar att miljöinducerade förvärvade funktionella tillstånd hos gener kan överföras till nästa generation via könscellerna. Den här möjligheten har tidigare förnekats inom vetenskapen. Däremot har färskare experiment med djur klart visat att olika faktorer kan orsaka epigenetiska förändringar i spermier, till exempel miljögifter, övervikt, kost och stress. Särskilt DNA-metyleringsnivåerna i spermier för gener som är involverade i utvecklingen av det centrala nervsystemet verkar vara känsliga för förändringar som orsakas av faderns miljöexponering.

Hos människor är det mycket svårt att skilja mellan genetiskt och epigenetiskt arv och tillväxtmiljöns inverkan. Det enda sättet att undersöka fenomenet är att studera kohorter över generationsgränserna. Det finns dock några studier som visar att spermernas epigenom är annorlunda hos män som har blivit utsatta för kraftig stress under barndomen. Vår egen forskning har också visat att det finns ett samband mellan tidig stressexponering hos papporna och deras barns vitsubstansutveckling i hjärnan. Denna information kan sedan kopplas till olika sjukdomsrisker i nästa generation.

Introduktion

Miljöinducerade förvärvade funktionella tillstånd hos gener kan överföras till nästa generation via könscellerna. Den process där informationen om förvärvade tillstånd hos föräldrarna överförs till avkomman via epigenetiska förändringar i arvsmassan kallas epigenetiskt arv. Det handlar alltså om nedärvning av förvärvade egenskaper, som var en del av Lamarcks evolutionsteori 1802 (1). Teorin har länge förnekats av den förhärskande neodarwinistiska evolutionsteorin. Experimentella studier har visat att mekanismen fungerar hos djur, men det finns inga avgörande bevis för att den förekommer hos människor. Vissa observationer från epidemiologiska studier som omfattar flera generationer kan dock kunnat förklaras av epigenetiskt arv.

Djurstudier har nämligen visat att förvärvade egenskaper som orsakas av miljön kan påverka avkommans egenskaper genom epigenetiska förändringar i könscellerna. Det är ännu inte helt klarlagt hur information överförs från generation till generation i könsceller, men det finns starka bevis från musförsök för att små icke-kodande RNA-molekyler i spermier fungerar som transgenerationella förmedlare av

SKRIBENTEN

Hasse Karlsson, FM, MD, specialist i psykiatri, docent i neurovetenskap och psykiatri, professor emeritus i integrativ neurovetenskap och psykiatri Centrum för befolkningsforskning, Åbo universitet och Åbo universitetscentralsjukhus. Turku Brain and Mind Center, Åbo universitet Psykiatriska kliniken, Åbo universitet och Åbo universitetscentralsjukhus

epigenetisk information. Hos människor har det också visat sig att spermernas epigenom reagerar på miljön.

Levande organismer utsätts ständigt för miljöförändringar och reagerar på dem genom att ändra utseende, till exempel sina fysiologiska egenskaper och sitt beteende. Denna anpassningsförmåga är kopplad till organismernas genetiska mångfald, som gör det möjligt för en art att anpassa sig till förändringar i sin livsmiljö. Traditionellt har man trott att förändringar som sker i miljön inte direkt förs vidare till avkomman, utan att anpassning endast sker

genom naturligt urval, där de individer som reagerar bäst på förändringar i miljön reproducerar sig mer effektivt och får en avkomma som är mer lik dem själva.

På senare år har vi dock förstått att miljöförändringar i genernas funktionstillstånd kan påverka genernas funktion och uttryck hos avkomman genom epigenetiska förändringar i könscellerna. Det epigenetiska arvet och dess mekanismer har studerats i djurförsök. Hos elegansmaskar har det till exempel visat sig att epigenetiska signaler ärvs upp till 14:e generationen (2). Studier på gnagare har visat att föräldrars exponering för olika faktorer (t.ex. kostförändringar, miljökemikalier och psykologisk stress) innan nästa generation blir till kan orsaka förändringar i avkommans fenotyp (3). Hos människor är fenomenet med epigenetiskt arv svårt att studera, och det finns ännu inga direkta bevis för att epigenetisk information som formas av miljön överförs genom mänskliga könsceller för att påverka avkommans egenskaper.

Epigenetik

Epigenetik är ett begrepp som skapades av Conrad H. Waddington för att beskriva analysen av orsakssambanden i individens utveckling och interaktionen mellan genetiska faktorer under individens utveckling (1). Idag avser epigenetik studiet av ärftliga förändringar i genuttryck, men inte på grund av DNA-mutation. Epigenetisk reglering av genuttryck sker genom kemiska modifieringar av DNA och dess förpackningsproteiner, till exempel histoner, vilket leder till förändringar i genregionens kromatinmiljö (4). Detta påverkar direkt tillgängligheten och läsaktiviteten i genregionerna och därmed cellens fenotyp. DNA-metylering är kanske den mest välkända epigenetiska mekanismen. En mängd olika kemiska grupper kan bindas till histoner, till exempel acetyl-, metyl- och fosfatgrupper. Icke-kodande RNA-molekyler kan också fungera som epigenetiska regulatorer genom att binda epigenetiska regulatoriska proteiner till genregioner. Tillsammans bildar alla epigenetiska faktorer en enhet som kallas det individuella epigenomet. Epigenetiska modifieringar av genregioner kallas epimutationer (1).

Epigenetiska mekanismer gör det möjligt för celler att differentiera sig under individens utveckling och att fungera olika i den vuxna organismen genom att reglera alternativa funktionella tillstånd hos gener inom samma DNA-sekvens. Epigenomets förmåga att reagera på förändringar i miljön gör att cellfunktionen kan anpassas till förhållandena. En av de viktigaste egenskaperna hos epigenomet är dess ärftlighet, det vill säga

när en cell delar sig kommer dottercellerna ihåg föräldracellens epigenomiska tillstånd.

Miljöexponering och avkommans uttryck

Vid epigenetisk nedärvning överförs information om en egenskap som förvärvats från en förälder först som förändringar i könscellernas epigenom, som vidarebefordrar informationen till nästa generation vid befruktningen och orsakar förändringar i avkommans fenotyp. Detta fenomen har inte kunnat direkt påvisas hos människor på grund av utmaningarna med experimentell design, men djurstudier har gett starka belägg för orsakssamband mellan föräldrars exponering och avkommans egenskaper.

Framför allt börjar man gradvis förstå mekanismerna bakom det epigenetiska arvet från fadern, men det finns fortfarande många obesvarade frågor. Det är exempelvis fortfarande oklart hur information om förändringar i kroppen som orsakas av miljögifter överförs till spermernas epigenom. Som en indikation på möjliga signalvägar kan här nämnas en studie på möss som visade att förändringar i tarmfloras sammansättning till följd av en fettrik kost direkt påverkade spermernas funktion och framkallade ett inflammatoriskt svar i bitesticklarna (5). Sådana reaktioner skulle kunna signalera förändringar i spermernas epigenom, men mekanismerna har ännu inte påvisats experimentellt.

Information om miljöförändringar som programmerats in i spermernas epigenom överförs till ägget vid befruktningen. Spermernas epigenom innehåller information i form av DNA-metylering, kromatinproteinmodifieringar och icke-kodande RNA-molekyler. En utmaning när det gäller att förstå det epigenetiska arvet är de storskaliga epigenetiska modifieringarna under könscellsdifferentieringen (6). DNA-metyleringen omprogrammeras i embryonala könsceller, och efter befruktningen sker ytterligare en omprogrammering i det tidiga embryot. Under spermieutvecklingen ersätts dessutom de flesta histoner av de tätt packade protaminerna i kromatinet. Därmed avlägsnas också den information som finns i histonmodifieringarna från kromatinet. Därför är det ännu inte helt klarlagt hur ärftlig epigenetisk information bevaras under dessa stadier.

Nuvarande experimentella bevis stöder den viktiga roll som små icke-kodande RNA-molekyler spelar i spermerna som transgenerationsella förmedlare av epigenetisk information. Mogna spermier genomgår inte transkription, men innehåller ändå ett stort antal icke-ko-

dande RNA-molekyler. RNA-molekylernas nivåer har visat sig vara känsliga för förändrade förhållanden hos både mus och människa (7). Hos möss har det också experimentellt visats att RNA-molekyler i spermier kan föra vidare information om miljöförändringar till nästa generation. Detta framgår av djurstudier där injektion av RNA-molekyler isolerade från spermier från möss på en fettrik kost i en befruktad äggcell gav andra effekter på zygotens genuttryck än RNA-molekyler från spermier från möss på normal kost (8). Sådana förändringar kan påverka individens utveckling och därigenom potentiellt den vuxna individens utseende och hälsa.

Djurstudier tyder på att miljöexponeringens egenskaper kan föras vidare genom flera generationer, även om exponeringen inte längre förekommer i efterföljande generationer. De mekanismer som fungerar som epigenetiskt minne har dock ännu inte klarlagts. I samband med epigenetiskt arv används ofta termerna intergenerationellt och transgenerationellt arv. Transgenerationellt epigenetiskt arv avser en serie händelser, där exponering för en förälder påverkar avkommans egenskaper utan att avkomman utsätts för direkt exponering. Om de könsceller som används vid befruktningen av avkomman har exponerats är det inte fråga om transgenerationellt arv, utan om intergenerationellt arv. Exempel på faktorer som har visats orsaka epigenetiska förändringar i spermier är miljögifter, övervikt, kost och stress.

Förutom metabol stress (fettrik, sockerrik eller proteinfattig kost) kan psykisk stress också förändra spermernas epigenom, och det är känt att psykisk stress som upplevs före befruktningen påverkar avkommans fenotyp (9). Föräldrarnas erfarenheter efter befruktningen kan ha betydelse för överföringen av psykisk stress och traumainducerade fenotyper till avkomman. Därför har det krävts djurstudier för att bevisa den epigenetiska överföringen av föräldrars stress före befruktningen via könscellerna.

Icke-kodande RNA-molekyler i spermier fungerar också som bärare av epigenetisk information om psykiska stresseffekter hos möss. Till exempel ökade exponeringen av hanmöss för kronisk stress, som är känd för att orsaka störningar i regleringen av hypotalamus-hypofys-binjure-axeln (HPA), mängden av vissa RNA-molekyler i spermier (10) och ledde till liknande förändringar i HPA-axelns funktion i nästa generation (11). Starka bevis för att RNA-molekyler i spermier fungerar som informationsförmedlare kommer från experiment, där injektion av RNA-molekyler i spermier från stressade fäder till normala zygoter förmedlade

både metabola och stressrelaterade fenotyper hos avkomman (12, 13).

I de här förändringarna verkar särskilt DNA-metyleringsnivåerna i spermier för gener som är involverade i utvecklingen av det centrala nervsystemet vara känsliga för förändringar som orsakas av faderns miljöexponering (9). Detta tyder på att föräldrars exponering för stress före befruktningen också kan förändra hjärnans utveckling och funktion i nästa generation, och eventuellt öka risken för sjukdomar som inverkar på hjärnan, exempelvis psykiatriska störningar (14).

Epigenetisk nedärvning hos människor

Hos människor finns det inga direkta bevis för att epigenetisk information förs vidare genom könscellerna. Vissa resultat i befolkningsstudier skulle teoretiskt kunna förklaras av epigenetiskt arv. I en studie av människor som bor i Överkalixregionen i norra Sverige undersöktes sambandet mellan den mängd mat som mor- och farföräldrar födda mellan sekelskiftet 1800 och 1900 konsumerade i tonåren och deras barnbarns hälsa. Barnbarn till mor- och farföräldrar som inte fick i sig tillräckligt med mat mellan 9 och 12 års ålder löpte mindre risk att dö av hjärt- och kärlsjukdomar. Däremot var barnbarnen till män som var välnärda före puberteten fyra gånger så benägna att dö av diabetes i vuxen ålder än barnbarnen till män som var dåligt närda (15).

Precis som hos djur finns det bevis hos människor för att psykologisk stress som föräldrar upplever innan ett barn blir till kan orsaka förändringar i genfunktionen hos nästa generation. Yehuda och medarbetare (16) studerade epigenetiska förändringar hos 32 personer som antingen hade suttit i ett nazistiskt koncentrationsläger eller tvingats gömma sig under andra världskriget. Man riktade in sig på genen FKBP5, vars uttryck tidigare har visat sig vara förändrat vid depression och posttraumatiskt stressyndrom (17). Forskarna fann också liknande metyleringsförändringar i denna gen hos vuxna avkomor till individer som utsatts för stress. Kontrollgruppen bestod av medlemmar i judiska familjer som inte hade bott i Europa under nazistregimen.

Två studier har tidigare visat förändringar i spermernas DNA-metylering (18) och i miRNA (19) i män efter exponering för stress i barndomen. Vår grupp har visat att stress som pappan har upplevt under barndomen har en klar korrelation med barnets hjärnutveckling (vitsubstans i corpus callosum och flera andra områden i hjärnan) (20). Våra egna studier visar också att tidig stress hos pappan har ett

samband med hans spermiers epigenom (både sncRNA-nivåer och DNA-metyleringsmönster (21).

Det är dock viktigt att understryka att det i studier på människor kan vara mycket svårt att skilja mellan genetiskt och epigenetiskt arv och tillväxtmiljöns inverkan. Hittills finns det få rön om transgenerationell nedärvning hos människor. Detta beror på att experimentella studier inte kan genomföras på människor. Det enda sättet att undersöka fenomenet är att studera kohorter över generationsgränserna. I fädernelinjen är det möjligt att undersöka fenomenet genom att studera effekterna av olika exponeringar på spermernas epigenom. Denna information kan sedan kopplas till olika sjukdomsrisker i nästa generation. Epigenetisk information kan också föras vidare till nästa generation via moderlinjen, men den är svårare att studera än faderlinjen. Det är inte möjligt att samla in oocyter enbart för forskningsändamål. Dessutom är det svårt att kontrollera för förväxlingsfaktorer i moderslinjen, eftersom epigenetisk information i moderslinjen också kan föras vidare till nästa generation på grund av effekterna av graviditet och amning.

Studier över generationsgränserna är därför viktiga och nödvändiga för att förstå det epigenetiska arvet hos människor. Utmaningen i studier på människor är att det i sådana observationsstudier är mycket svårt att skilja rent epigenetiskt arv från arv av genotyper å ena sidan och delad miljö och kultur i familjen å andra sidan. Det kan vara omöjligt att kontrollera för alla dessa förväxlingsfaktorer.

Centrum för befolkningsforskning vid Åbo universitet och Åbo universitetscentralsjukhus håller på att samla långsiktiga flergenerationskohorter för att studera epigenetiska mekanismer över generationsgränserna. Storskalig insamling av spermaprover från fäder för att studera epigenetiska förändringar i spermier pågår dessutom för närvarande.

Hasse Karlsson
hasse.karlsson@utu.fi

Inga bindningar

Summary

Epigenetic inheritance in germ cells – a new mechanism in brain development and subsequent disease

New research shows that the effects of different exposures (eg. diet, stress) can be carried to the next generation. This possibility was for a long time denied in science. Recent animal experiments show that exposures may change the epigenome in germ cells. Several studies have shown this especially in sperm cells. These phenomena are extremely difficult to study in humans. However, a few studies have shown that paternal early life stress is associated with changes in the sperm epigenome. Our own research has shown that paternal early life stress exposure links to changes in offspring brain white matter development.

Referenser

1. Raitakari O, Kotaja N, Karlsson H. Epigeneettinen periytyminen sukusolulinjassa. *Duodecim* 2021;137:803–10.
2. Klosin A, Casas E, Hidalgo-Carced C, Vavouri T och Lehner B. Transgenerational transmission of environmental information in *C. elegans*. *Science* 2017;356:320–3.
3. Chen Q et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science* 2016;351:397–400.
4. Riddihough G och Zahn LM. Epigenetics. What is epigenetics? Introduction. *Science* 2010;350:611.
5. Ding N et al. Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes. *Gut* (2019) doi:10.1136/gutjnl-2019-319127.
6. Rando OJ. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* vol. 6, 2016.
7. Lehtiniemi T, Mäkelä M och Kotaja N. Small Non-Coding RNAs and Epigenetic Inheritance. in *Beyond Our Genes 209–230* (Springer International Publishing, 2020). doi:10.1007/978-3-030-35213-4_11.
8. Chen Q, Yan W och Duan E. Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications. *Nat Rev Genet* 2016;17:733–43.
9. Donkin I och Barrès R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. *Mol Metab* 2018;14:1–11.
10. Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL, Revello S och Bale TL. Paternal Stress Exposure Alters Sperm MicroRNA Content and Reprograms Offspring HPA Stress Axis Regulation. *J Neurosci* 2013;33:9003–12.
11. Rodgers AB, Morgan CP, Leu NA och Bale TL. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:13699–704.
12. Gapp K et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014;17:667–9.
13. Chan JC et al. Reproductive tract extracellular vesicles are sufficient to transmit intergenerational stress and program neurodevelopment. *Nat Commun* 2020;11:1499.
14. Yeshurun S och Hannan AJ. Transgenerational epigenetic influences of paternal environmental exposures on brain function and predisposition to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* 2019;24:536–48.
15. Pembrey M E et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 2006;14:159–66.
16. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, Bader HN, Klengel T, Holsboer F och Binder EB. Holocaust exposure induced intergenerational effect on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry* 2016;80:372–80.
17. Menke A et al. Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes Brain Behav* 2013;12:289–96.
18. Roberts AL, Gladish N, Gatev E, Jones MJ, Chen Y, MacIsaac JL, Tworoger SS, Austin SB, Tanrikut C, Chavarro JE, Baccarelli AA och Kobor MS. Exposure to childhood abuse is associated with human sperm DNA methylation. *Transl Psychiatry* 2018;8:194.
19. Dickson DA et al. Reduced levels of miRNAs 449 and 34 in sperm of mice and men exposed to early life stress. *Transl. Psychiatry* 2018;8:101.
20. Karlsson H, Merisaari H, Karlsson L, Scheinin NM, Parkkola R, Saunavaara J, Lähdesmäki T, Lehtola SJ, Keskinen M, Pelto J, Lewis JD och Tuulari JJ. Association of cumulative paternal early life stress with white matter maturation in newborns. *JAMA Network Open* 2020 Nov 2;3(11).
21. Tuulari J, Bourgerly M, Ahonen A, Ahmedani A, Iversen J, Gade Koefoed T, Kataja E-L, Karlsson L, Barrès R, Karlsson H och Kotaja N. Exposure to childhood maltreatment and changes in sperm small non-coding RNA and DNA methylation profiles. *Molecular Psychiatry* (in revision).