

Interaktioner mellan gener och miljö

Predicerar kriminalitet, depression och alkoholberoende



KENT W NILSSON, med dr, sociolog, Centrum för klinisk forskning, Uppsala universitet och Centrallasarettet i Västerås. kent.nilsson@ltv.se

PER OLOV ALM, med dr, överläkare i psykiatri, Centrum för klinisk forskning, Uppsala universitet och Centrallasarettet i Västerås

JERZY LEPPERT, professor i allmänmedicin, föreståndare, Centrum för klinisk forskning, Uppsala universitet och

Centrallasarettet i Västerås

LARS ORELAND, professor i medicinsk farmakologi, prefekt, Institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet
RICKARD L SJÖBERG, med dr, leg läkare, Centrum för klinisk forskning, Uppsala universitet och Centrallasarettet i Västerås
JOHN ÖHRVIK, docent i biostatistik, Centrum för klinisk forskning, Uppsala universitet och Centrallasarettet i Västerås

Alkoholism, depression och ungdomsbrottslighet är tre exempel på psykosociala alternativt neuropsykiatriska störningar, vilka är utomordentligt kostsamma för såväl samhälle som individ. Frågan om deras bakgrund har en mycket kraftfull ideologisk laddning, vilket kan ha bidragit till att förhållnings-sätt och behandlingsinsatser inom dessa områden ofta kommit att styras av antingen tillfälliga trender eller enskilda forskares, klinikers eller samhällsdebattörers subjektiva preferenser. För den som önskat underbygga sina ställningstaganden med forskningsresultat, har blygsamma men likafullt statistiskt signifikanta samband mellan dessa störningar och variabler inom såväl sociologi som psykologi och biologi funnits att tillgå. Under de senaste tre åren har emellertid kunskapsutvecklingen inom dessa områden kommit att bekräfta den gamla hypotesen, att en helhetssyn där såväl biologiska som beteendevetenskapliga och sociologiska angreppssätt integreras avsevärt kan öka förståelsen av deras respektive uppkomstmekanismer.

Gen-miljöinteraktioner

En viktig punkt i den senaste utvecklingen var en rapport om att en specifik variation i genotyp, tillsammans med miljöfaktorer, predicerar kriminalitet bland unga män. Genen i fråga är belägen på X-kromosomen och kodar för enzymet monoaminoxidas-A (MAO-A) som till stor del är ansvarigt för nedbrytningen av framför allt signalsubstanserna serotonin och noradrenalin.

I den första studien av detta slag, som gjordes på ett urval av 442 unga män från Nya Zeeland, jämfördes individer med korta respektive långa varianter (alleler) av ett variabelt område i MAO-A-gensens promotorregion, som är belägen cirka 1 200 baspar uppströms gensens kodande del [1]. Denna genpolymorfism kan, på basis av funktionella studier på cellkulturer [2], förutsättas vara kopplad till skillnader i aktiviteten av MAO-A på så sätt att korta varianter medför lägre enzymaktivitet. Genvariationerna visade sig nu vara av avgörande betydelse för hur de unga männen skulle reagera på erfarenheter av övergrepp i

barndomen. Medan MAO-A-polymorfismen ensam, analyserad oberoende av psykosociala faktorer, knappast hade någon betydelse alls för utveckling av ungdomskriminalitet, uppkom en påtaglig effekt i kombination med psykosociala riskfaktorer. Närmare bestämt kom individer med korta varianter av polymorfismen, till skillnad från de med långa varianter, att i hög utsträckning reagera på erfarenheter av övergrepp i barndomen genom att utveckla eget kriminellt beteende.

Den kombinerade bio-psykosociala modell som presenterades i artikeln av Caspi och medarbetare, förklarade 69 procent av variationen i huruvida man dömts för våldsbrott, vilket vida överstiger siffror från tidigare använda modeller, där vanligtvis gener och/eller psykosociala faktorer studerats var för sig [1].

Påföljande år publicerades ytterligare en studie [3], i vilken samma forskargrupp påvisade en liknande effekt på depression av en interaktion mellan psykosocial stress och en polymorfism i promotorregionen hos den gen som kodar för det protein, serotoninåterupptagspumpen (5-HTT), som ansvarar för återupptaget av serotonin från den synaptiska klyftan [4]. I detta fall ingick både pojkar och flickor bland försöks-personerna och den ökade sårbarheten var associerad med närvaro av den genvariant som i cellkulturer medfört lägre pumpaktivitet.

Resultatens replikerbarhet

Som forskarna mycket riktigt konstaterade när dessa resultat rapporterades, måste de replikeras innan det fanns anledning att alltför vidlyftigt börja spekulera kring möjliga praktiska och teoretiska implikationer (Caspi och medarbetare 2002 och 2003). Flera möjligheter finns ju att resultat av detta slag kan vara missvisande, eller svåra att generalisera. Förutom slumpmässiga signifikanser kan det finnas dolda systematiska felkällor i urval eller metod. En annan möjlig källa till bristande generaliserbarhet är skillnader i genotyp mellan olika etniska grupper. Inte minst inom beteendegenetiken har man sett många exempel på studier som redovisat statistiskt säkerställda samband mellan genotyp och beteende, som inte kunnat replikeras av andra forskargrupper. Ett i sammanhanget aktuellt exempel på svårigheterna att hitta stabila resultat inom beteendegenetiken utgörs av de problem som uppstått då man i tidigare studier försökt fastställa huruvida MAO-A- respektive 5-HTT-generna i sig själva (oberoende av psykosociala faktorer) är kopplade till aggressivitet respektive ångesttillstånd.

Efter att de ovan nämnda studierna publicerades har ett icke obetydligt antal försök gjorts att replikera fynden. I Tabell I och II listas de studier som vi för närvarande känner till, och som studerat betydelsen av MAO-A-genotyp tillsammans med miljö för ungdomskriminalitet respektive betydelsen av 5-HTT-genotyp tillsammans med miljön för depression och psykisk

SAMMANFATTAT

Tidigare forskning har visat att såväl sociologiska som psykologiska och ärftliga faktorer predicerar bland annat kriminalitet, överkonsumtion av alkohol och depression bland ungdomar.

Under de senaste tre åren har man i en rad studier visat att dessa problem bland annat

prediceras av hur sociologiska och psykologiska variabler interagerar med specifika polymorfismer i MAO-A- och 5-HTT-generna.

Dessa resultat kan komma att bidra till en förskjutning av synen på hur avvikande beteende hos ungdomar bäst studeras.

TABELL I. Studier av interaktioner mellan promotor-polymorfismen i MAO-A-genen och miljö.

Artikelförfattare	Tidskrift	Urval	Effekt på män (riskallel)	Effekt på kvinnor (riskallel)
Caspi et al [1]	Science	442 unga män	Signifikant GxE (kort)	Ej studerat
Foley et al [21]	Arch Gen Psychiatry	514 män	Signifikant GxE (kort)	Ej studerat
Haberstick et al [22]	Am J Med Genetics	774 män	Ej signifikant	Ej studerat
Nilsson et al [5]	Biol Psychiatry	81 män	Signifikant GxE (kort)	Ej studerat
Sjöberg et al [6]	Am J Med Genetics	119 kvinnor	Ej studerat	Signifikant GxE (lång allel)

TABELL II. Studier av interaktioner mellan promotor-polymorfismen i serotonintransportgenen och psykosociala problem med depression eller psykologisk stress som utfall.

Artikelförfattare	Tidskrift	Urval	Total effekt (riskallel)	Effekt på män (riskallel)	Effekt på kvinnor (riskallel)
Caspi et al [3]	Science	845 män och kvinnor	Signifikant GxE (kort)	Ej studerat	Ej studerat
Eley et al [23]	Mol Psych	220 kvinnor 157 män	Signifikant GxE (kort)	Ej signifikant	Signifikant GxE (kort)
Kaufman et al [24]	PNAS	101 barn	Signifikant GxE (kort)	Ej studerat	Ej studerat
Surtees et al [8]	Biol Psych	1 950 kvinnor 2 225 män	Ej signifikant	Signifikant GxE (lång)	Ej signifikant
Grabe et al [25]	Mol Psych	674 kvinnor 302 män	Ej studerat	Ej signifikant	Signifikant GxE (kort)
Kendler et al [26]	Arch Gen Psychiatry	549 manliga och kvinnliga tvillingar	Signifikant GxE (kort)	Ej studerat	Ej studerat
Gillespie et al [27]	Psychol Med	1 206 män och kvinnor	Ej signifikant	Ej studerat	Ej studerat
Sjöberg et al [7]	Int J Neuropsychopharmacology	119 flickor 81 pojkar	Signifikant GxE med ickeparametrisk statistik	Signifikant GxE (lång)	Signifikant GxE (kort)

stress. I två av dessa 13 studier har man som synes inte redovisat någon signifikant gen-miljöinteraktion och i ytterligare några finns exempel på enskilda betingelser där man inte uppnått signifikanta resultat exempelvis för ett visst kön. Trots detta blir åtminstone vår bedömning att resultaten på ett övergripande plan tycks vara stabila, särskilt om pojkar och flickor analyseras separat. Ytterligare replikeringar och så småningom metaanalyser är naturligtvis önskvärda för att med än större säkerhet avgöra frågan om effekternas validitet.

Studier på material från Västmanland

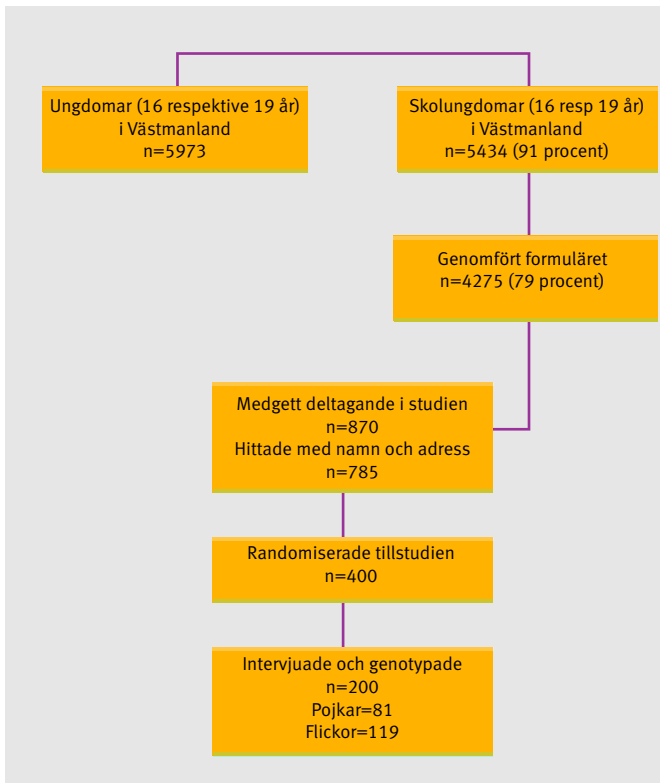
Tre av de 13 listade studierna i tabellerna härrör från ett populationsbaserat urval av 119 flickor och 81 pojkar från Västmanland. Försökspersonerna var frivilliga som anmälde sig till uppföljningsstudien i samband med att de besvarade en enkät, som distribuerades till samtliga 9:e-klassare i grundskolan samt 3:e-klassare i gymnasierna i Västmanland. Förutom att svara på enkäten, som innehåller en mängd frågor om bland annat depressiva symtom och psykosociala variabler, studerades ungdomarna även med avseende på varianter av ett antal så kallade kandidatgener, bland annat MAO-A och 5-HTT. Urvalsproceduren specificeras närmare i Figur 1.

I några av de första analyserna på detta material kunde vi bekräfta det tidigare fyndet av en interaktion mellan psykosociala faktorer och genotyp för MAO-A hos pojkar [5]. Som framgår av Figur 2, löpte individer med den korta varianten av MAO-A-polymorfismen som utsattes för psykosocial stress en ökad risk att bli kriminella, medan effekten av samma typ av psykosocial stress var mycket liten hos individer med den långa genvarianten.

Den förklarade variansen i vår studie är ca 40 procent, vilket är betydligt högre än vad man vanligtvis observerar i studier där gener och/eller psykosociala faktorer studeras var för sig, men klart lägre än hos Caspi och medarbetare. En uppföljande studie av effekten av samma variabler hos flickor är accepterad för publicering. Denna studie, som så vitt vi vet är den första i sitt slag, och vars resultat således bör tolkas med stor försiktighet tills de eventuellt replikeras, tyder på att effekterna av den korta respektive långa genvarianten av MAO-A hos flickor är helt omkastade i förhållande till de hos pojkar [6].

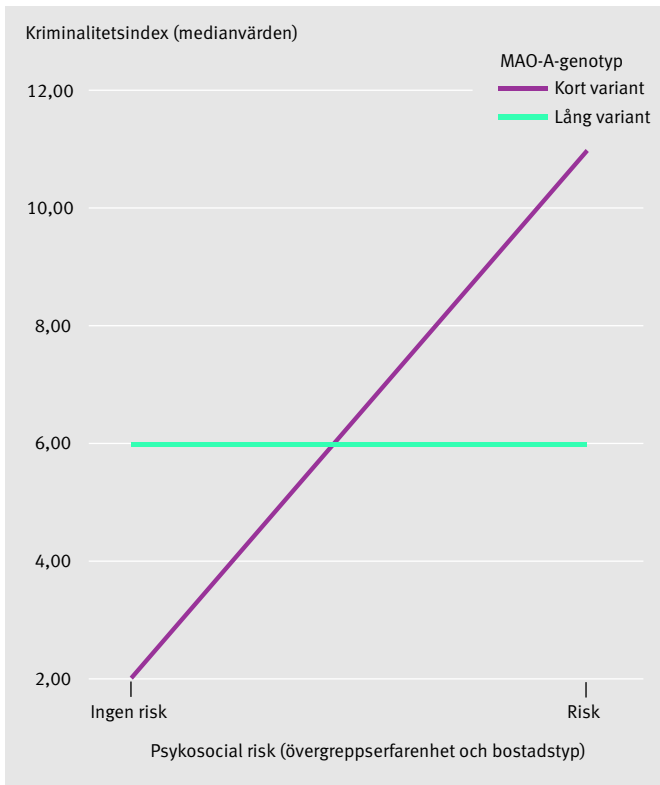
Vi har vidare kunnat upprepa resultatet att en interaktion mellan genen för 5-HTT och psykosociala faktorer predicerar depressivitet. Våra data tyder emellertid på att även denna effekt tenderar att gå i motsatt riktning hos pojkar och flickor [7]. En möjlig omtolkning av resultaten från tidigare studier utifrån detta fynd skulle kunna vara att effekten hos flickor är så pass mycket starkare än den hos pojkar, att den i tidigare studier slagit igenom i material där pojkar och flickor analyserats tillsammans. Resultaten både från depressionsstudien (avseende 5-HTT) [7] och kriminalitetsstudien (avseende MAO-A) bland flickor [5] tyder således på att effekterna av gen-miljöinteraktionerna går i motsatt riktning hos de två könen vad beträffar dessa två kandidatgener.

Två nyligen publicerade studier tycks bekräfta våra resultat. I den ena av studierna som också listas i Tabell II rapporterade Surtees och medarbetare [8] om ett misslyckande att replikera Caspis och medarbetares [3] resultat beträffande närvaro av den korta varianten för 5-HTT-genen och depressivitet. Man beskriver dock att hos män innebar närvaro av den långa genvarianten.



Figur 1. Urval till SALVe-studierna av gen-miljöinteraktioner.

annons



Figur 2. Interaktion mellan en polymorfism i promotorregionen till MAO-A-genen och psykosociala faktorer predicerar självrapporterad kriminalitet i ett material på 81 pojkar från Västmanland (efter Nilsson och medarbetare, Biological Psychiatry, in press).



rianten ökad känslighet för psykosocial stress, vilket ligger i linje med våra fynd [8]. I den andra studien, av Staley och medarbetare [9], rapporteras om minskad halt av 5-HTT-proteinet i diencephalon hos deprimerade kvinnor, men inte hos män, vilket också ligger i linje med våra fynd.

Slutligen har vi också erhållit resultat, som tyder på att interaktioner mellan psykosocial miljö och varianter i 5-HTT-genen även höggradigt signifikant påverkar ungdomars alkoholkonsumtion [10]. Resultat av detta slag, som gäller för både flickor och pojkar, har inte tidigare presenterats i studier på människa men ligger väl i linje med det mönster som setts från studier av frilevande rhesusapor, där den psykosociala variabeln utgörs av huruvida aporna uppfostrats av föräldrar eller kamrater [11, 12].

Början till förståelse

Sammanfattningsvis uppfattar vi att de studier som hittills genomförts inom detta område starkt talar för att fynden av interaktioner mellan psykosocial miljö och specifika transkriptionsreglerande genpolymorfismer är valida och stabila. Däremot är de sätt på vilka de studerade effekterna medieras ännu inte kända i detalj.

En fantasieggande möjlighet antyds av fynd från experimentella studier med funktionell MR där polymorfismen i 5-HTT-genen under experimentella betingelser kunnat kopplas till olika sätt för hjärnan att bearbeta neutralt respektive emotionellt laddade stimuli [13-15].

Dessa studier antyder möjligheten att just denna känslighet för emotionellt material, och i förlängningen därav orsakade skillnader i copingstrategier vid traumatiska upplevelser, skulle kunna utgöra en väsentlig del av den »genetiska« komponenten i gen-miljöinteraktionen. Effekten av vilka genvarianter individen är bärare av kan primärt vara en direkt följd av hur mycket protein (i ovanstående exempel MAO-A respektive 5-HTT) som finns i specifika hjärnregioner. Det kan också röra sig om att utvecklingen av olika hjärnstrukturer påverkats, inte minst under fosterstadiet. Det är exempelvis välkänt att prenatala serotoninnivåer kan verka både tillväxtbefrämjande och tillväxthämmande i centrala nervsystemet beroende på koncentration [16]. Såväl den genotyp för MAO-A som den för 5-HTT, som är associerad med vulnerabilitet, kan förutsättas ha resulterat i ökade serotoninnivåer i synapserna. I båda dessa fall är interaktioner med könshormoner rimliga mekanismer genom vilka könsspecifika effekter kan tänkas medieras [17]. För MAO-A-genen kan också det faktum att den är placerad på X-kromosomen, som ju kvinnor till skillnad från män har två exemplar av, tänkas ha betydelse för könsspecifika effekter [18].

Det bör dock framhållas att spekulationer kring verkningsmekanismer måste betraktas som utomordentligt preliminära. Ett faktum som ytterligare komplicerar sökandet efter förklaringar till denna typ av effekter är att de proteiner som MAO-A respektive 5-HTT-generna kodar för naturligtvis inte arbetar isolerat. Tvärtom utgörs de enskilda komponenter i omfattande signalsystem, vilka i sin tur interagerar med andra system. Betydelsen av förändringar på en punkt i ett system kan således tänkas vara avhängig av en rad olika faktorer, varav många ännu återstår att upptäcka.

Betydelse för framtiden

Vilken praktisk betydelse kan då fynd av denna typ av genmiljöinteraktioner få för den enskilde klinikern eller för samhällets sätt att hantera problem såsom depression, antisocialt beteende och alkoholmissbruk?

Sedan förra sekelskiftet har olika grupper av akademiker, vil-

ka ofta av olika skäl saknat detaljerade kunskaper om genomets sätt att fungera, med såväl förväntan som fasa sett fram emot den dag man skulle kunna hitta till exempel en »kriminalitetsgen«. Dessa förväntningar har i hög grad utgått från föreställningen att detta drastiskt skulle förenkla det sätt på vilket samhället skulle hantera sådana fenomen som till exempel socialt missanpassade unga män [19].

Fyndet av polymorfismer som innebär vulnerabilitet för utveckling av antisocialt beteende, respektive depression, riskerar naturligtvis att återaktualisera den fruktan respektive förväntan som kan vara kopplad till framsteg inom detta område av beteendegenetiken. Det är då viktigt att vara medveten om att de flesta studier hittills tyder på att de studerade riskgenotyperna medför ingen eller betydligt reducerad effekt hos individer som växer upp under ordnade och trygga sociala förhållanden. Den princip, som formulerades redan av Aristoteles, att till exempel ungdomsbrottslighet skapas av en interaktion mellan arv och miljö (snarare än av enbart biologiskt arv) kvarstår således oförändrad [20].

Det är också viktigt att konstatera att en känslighet för psykosocial stress säkerligen också kan vara kopplad till egenskaper som det kan finnas anledning att uppfatta som positiva.

En praktisk implikation av de nya fynden är, kanske lite oväntat, att såväl farmakologiska som sociala och psykologiska behandlingsformer kan tänkas samverka, och till och med förstärka effekten av varandra när det gäller behandling av vissa tillstånd. En annan praktisk implikation är att gentypning inom en inte alltför avlägsen framtid kan komma att bli ett användbart redskap vid differentialdiagnostik av till exempel depressioner och möjligtvis också när det gäller att predicera effekten av farmakabehandling.

Det finns ytterligare en implikation av den potential som dessa fynd erbjuder för framtida forskning inom samhälls- och beteendevetenskaperna: Exempelvis är det inom sociologin sedan lång tid tillbaka närmast en truism att påpeka att den psykosociala miljön har effekter på hälsa och beteende. Möjligheten att finna laboratoriemässiga markörer för mottagligheten för denna påverkan erbjuder rimligtvis en dramatiskt ökad precision i framtida studier av exempelvis vilka utvecklingsperioder som är kritiska, eller av vilka medvetna och/eller omedvetna psykologiska mekanismer som exponering för en dålig psykosocial miljö medför hos genetiskt vulnerabla individer.

Sett ur ett bredare perspektiv torde utvecklingen inom detta forskningsområde komma att bidra till att de stundtals bittra striderna kring huruvida det är arvet eller miljön som predicerar olika former av mänskligt beteende blir överspelade. I stället får engagerade forskare inom olika discipliner fokusera på att fördjupa kunskaperna på olika plan och inom olika forskningsfält om hur interaktioner mellan arv och miljö fungerar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297(5582):851-4.
- Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*. 1998;103(3):273-9.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
- Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*. 1996;1(6):453-60.
- Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg

- M, Leppert J, Öhrvik J, Alm P-O, et al. Role of MAO-A genotype & psychosocial factors in male adolescent criminal activity. *Biol Psychiatry*. 2006;2(59):121-7.
6. Sjöberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindström L, Orelund L. Adolescent girls and criminal activity – role of MAO-A genotype and psychosocial factors. *Am J of Med Genet*. In press 2006.
 7. Sjöberg RL, Nilsson KW, Nordquist N, Öhrvik J, Leppert J, Lindström L, et al. Development of depression – sex and the interaction between environment and promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;15(1):1-7.
 8. Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Luben R, Day NE, Flint J. Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):224-9.
 9. Staley JK, Sanacora G, Tamagnan G, Maciejewski PK, Malison RT, Berman RM, et al. Sex differences in diencephalon serotonin transporter availability in major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(1):40-7.
 10. Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Alm PO, Öhrvik J, Leppert J, et al. Role of the serotonin transporter gene and family function in adolescent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(4):564-70.
 11. Barr CS, Newman TK, Becker ML, Champoux M, Lesch KP, Suomi SJ, et al. Serotonin transporter gene variation is associated with alcohol sensitivity in rhesus macaques exposed to early-life stress. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(5):812-7.
 12. Barr CS, Newman TK, Lindell S, Shannon C, Champoux M, Lesch KP, et al. Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(11):1146-52.
 13. Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, et al. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):118-22.
 14. Canli T, Omura K, Haas BW, Faller A, Constable RT, Lesch KP. Beyond affect: A role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;34(102):12224-9.
 15. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002;297(5580):400-3.
 16. Azmitia EC. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull*. 2001;56(5):413-24.
 17. Becker K, Laucht M, El-Faddagh M, Schmidt MH. The dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism is associated with novelty seeking in 15-year-old males from a high-risk community sample. *J Neural Transm*. 2005;112(6):847-58.
 18. Skuse DH. X-linked genes and mental functioning. *Hum Mol Genet*. 2005;14 Spec No 1(14):R27-32.
 19. Galton F. Eugenics: Its definition, scope, and aims. *The American Journal of Sociology*. 1904;10:1-6.
 20. Aristotle. *Nicomachean ethics*. In: Barnes J, editor. *The complete works of Aristotle: The revised Oxford translation*. Princeton: Princeton University Press; 1984.

annons

**42 nummer
per år.**

Ring vår annonsavdelning,
08-790 35 30, och boka ut-
rymme i *Läkartidningen*.

Läkartidningen

Utmanande saklig

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ FAKTA

Xxxx

REFERENSER

1. Xxxx