

**INTERVJUN.** Det finns gener som har stor betydelse för risken att bli våldsam och kriminell, eller för att drabbas av depressioner. Men de här generna verkar inte ensamma, utan i samspel med vissa bestämda miljöfaktorer. Det har Londonforskaren Terrie Moffitt visat i några epokgörande studier.

TEXT: MIKI AGERBERG FOTO: URBAN ORZOLEK

# »Gener och miljö går hand i hand«

**A**rtikeln, som publicerades i tidskriften *Science* sommaren 2002, slog ner som en bomb i forskarvärlden. Terrie Moffitt kunde där för första gången visa att en vanlig variant av en viss gen – den som kodar för enzymet MAO-A – kraftigt ökar risken att bli våldsam och kriminell.

Men – och det är själva fiessen – hon visade också att denna genvariant inte är någon större riskfaktor i sig. Det är bara om den kombineras med en svår uppväxtmiljö som risken blir stor.

– Det här var ett nytt sätt att se på saken, i synnerhet inom psykiatri, säger hon. Tidigare letade man efter gener som skulle vara direkta orsaker till sjukdomar eller störningar. Men det handlar snarare om att generna ger en sårbarhet för orsaker som finns i miljön.

**Läkartidningen träffar** Terrie Moffitt, som är professor i psykologi vid King's College i London, när hon är i Stockholm i juni för att ta emot det prestigefyllda Stockholm Prize in Criminology för just den här studien.

– Artikeln i *Science* 2002



»Tron på genetisk determinism stämmer inte. Gener och miljö går hand i hand«, säger Terrie Moffitt i en intervju med *Läkartidningen*.

har haft ett enormt inflytande på både forskningen och preventionstänkandet i hela världen, förklarar den internationella juryns ordförande, professor Lawrence Sherman.

Hur såg då situationen ut före den här artikeln?

Problemet var detta. Man visste sedan tidigare, från en lång rad olika adoptionsstudier och tvillingstudier, att genetiken spelar stor roll för utvecklandet av antisocialt be-

teende: generna står för omkring 50 procent av risken. Men samtidigt hade forskarna inte lyckats hitta en enda gen som visade annat än svaga och tillfälliga samband med antisocialt beteende.

**Ett bra sätt** att studera sådana samband är långtidsstudier, och på 1980-talet började Terrie Moffitt arbeta med en mycket intressant långtidsstudie i Nya Zeeland. I denna studie, som fortfarande pågår, följer man upp alla barn som föddes i staden Dunedin under ett år i början av 1970-talet.

Det var sammanlagt drygt tusen pojkar och flickor, och de följs upp mycket noga vartannat eller vart tredje år med hjälp av bland annat intervjuer, registeruppgifter och psykologiska test. Forskarna har också tagit blodprov på alla deltagare för att kunna studera deras DNA.

**Terrie Moffitt** ville använda det här materialet till att försöka hitta någon gen som är kopplad till antisocialt beteende, och valde att koncentrera sig på männen eftersom det framför allt är där problemet finns. Vid det här laget hade

deltagarna hunnit fylla 26 år, och det fanns en rad olika indikatorer för att mäta antisocialt beteende: domar för våldsbrott ur straffregistret, uppförandestörningar som tonåringar, antisocial personlighetsstörning som vuxna och så vidare.

Den gen hon bestämde sig för att studera i relation till detta var MAO-A-genen, som man i bland annat djurförsök sett kunde ha samband med våldsamhet och aggressivitet. Genen kodar för ett enzym som bryter ner överskott av olika signalsubstanser i hjärnan.

**MAO-A-genen** sitter på X-kromosomen, vilket innebär att män bara har en sådan gen. Genen finns i två varianter: omkring en tredjedel av alla män har den korta varianten, två tredjedelar har den långa. Den korta varianten ger lägre aktivitet av MAO-A-enzymet, vilket troddes öka risken för våldsamhet.

Men när Terrie Moffitt försökte koppla ihop den korta genvarianten med antisocialt beteende, hittade hon bara svaga samband. Det var då hon kom på sitt genidrag: att föra in en miljöfaktor i bilden.



Terrie Moffitt följer upp sina tidigare resultat, både i Dunedinstudien och i en stor brittisk tvillingstudie. Just nu studerar hon bland annat en gen som tros påverka hur kroppen förbränner fett.

Man vet sedan gammalt, att pojkar som växer upp i våldsamma hem ofta själva blir våldsamma. När forskarna delade in de undersökta männen i tre olika grupper utifrån deras uppväxtförhållanden,

framträdde plötsligt tydliga samband.

De män som hade den långa varianten av MAO-A-genen klarade sig för det mesta bra, oavsett hur deras uppväxt hade varit. De som hade den

korta genvarianten var däremot extremt känsliga för uppväxtmiljön. Hade de haft en bra uppväxt klarade de sig lika bra i livet som de andra. Men en dålig uppväxt, med mycket våld och övergrepp i

hemmet, ledde för en stor del av denna grupp till våldsamt och kriminalitet.

– Vi fann att generna kan vara skyddande, men de kan också ge en större sårbarhet, säger Terrie Moffitt. Man kan säga att generna påverkar känsligheten för orsaker som finns i miljön.

Det här gäller inte bara MAO-A-genen. Ett år senare, sommaren 2003, kunde Science publicera en ny artikel av Terrie Moffitt som visade samma typ av samband för en annan gen, som påverkar risken att drabbas av depressioner. Även här använde hon materialet från Dunedin, men denna gång studerade hon både män och kvinnor. Liksom tidigare hade hon skrivit artikeln tillsammans med sin man Avshalom Caspi, även han professor i psykologi vid King's College.

**Genen ifråga** kodar för en serotonintransportör, 5-HTT, och man kan ha denna gen i antingen två korta varianter, två långa, eller en kort och en lång. Forskare misstänkte sedan tidigare att den korta genvarianten medförde ökad risk för depression, men några tydliga samband hade inte kunnat påvisas.

När Terrie Moffitt förde in en miljöfaktor förändrades emellertid bilden. Det är om man är med om stressande livshändelser – som att mista en anhörig eller förlora jobbet – som 5-HTT-genen har betydelse. Den som har två korta varianter av genen löper då betydligt större risk att drabbas av depression än den som har två långa. Har man en av varje ligger man mitt emellan.

**De båda Scienceartiklarna** har väckt stor uppmärksamhet i forskarvärlden. Men alla reaktioner är inte positiva, berättar Terrie Moffitt:

– En grupp tycker vår modell är utmärkt, och startar egna studier om samspelet mellan olika gener och miljöfaktorer. En annan grupp ogillar artiklarna och vill dis-



Terrie Moffitt, som i juni mottog Stockholm Prize in Criminology för sin studie, visar att vissa gener, i samspel med bestämda miljöfaktorer, har stor betydelse för risken att bli våldsam och kriminell.

kreditera dem. Det är jobbigt, men nyttigt: det tvingar oss att förbättra våra metoder och skärpa våra argument.

**Ett tecken** på att resultaten håller är att andra forskare har kunnat upprepa dem. Hitills har 30 studier publicerats

som försöker replikera fynden i någon av de två artiklarna. Alla utom fyra – två för vardera gen – bekräftar artiklarnas resultat.

Vad kan de här upptäckterna få för klinisk betydelse? När man identifierar riskgenen brukar det stimulera ut-

vecklingen av nya läkemedel. Men där har det inte hänt så mycket än, enligt Terrie Moffitt:

– Antisociala personer ses inte som någon intressant målgrupp av läkemedelsindustrin, även om de är många. Och när det gäller depressio-

ner finns redan SSRI-preparaten som påverkar serotoninfunktionen.

**En oväntad effekt** av den första Scienceartikeln är att Terrie Moffitt kontaktats av flera advokater, som företräder dödsdomda våldsbrottslingar i USA. Advokaterna begär att deras klienter ska DNA-testas. De hoppas att en eventuell kort variant av MAO-A-genen ska ses som en förmildrande omständighet, som kan hindra dödsstraffet från att verkställas. Såvitt hon känner till har dessa aktioner ännu inte lett till några resultat.

Att gentesta alla barn för att ta reda på vilka som är i riskzonen är en tanke hon bestämt tar avstånd från. Inte minst för att riskgenerna är så vanliga: en tredjedel av alla män har den korta varianten av MAO-A-genen, och två tredjedelar av befolkningen

## Samspel mellan gen och uppväxtförhållande

■ **Terrie Moffitts och Avshalom Caspis** två tunga artiklar publicerades i tidskriften *Science* med ett knappt års mellanrum, i augusti 2002 och i juli 2003. Båda artiklarna använder material från Dunedinstudien, en långtidsuppföljning av alla de drygt 1 000 barn som föddes i den nya zeeländska staden Dunedin under ett år i början av 1970-talet.

Den första artikeln visar hur samspelet mellan MAO-A-genen och uppväxtförhållanden påverkar vilka män som blir våldsamma och kriminella (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).

Den andra artikeln visar bland annat hur olika varianter av 5-HTT-genen påverkar risken att drabbas av depression efter stressande livshändelser (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).

Dessa forskningsresultat tas också upp i en översiktsartikel som publicerades i *Läkartidningen* nr 39/2006 (Nilsson Kent W, Alm Per Olov, Leppert Jerzy, Orelund Lars, Sjöberg Rickard L, Öhrvik John. »Interaktioner mellan gener och miljö. Predicerar kriminalitet, depression och alkoholberoende«. 2006;103:2859-63). ■

har minst en kort variant av 5-HTT-genen.

– Bortsett från de etiska betänkligheterna, så är de här riskgenerna så vanliga i befolkningen att det inte är kostnadseffektivt att testa för dem, säger Terrie Moffitt. Dessutom har de ju väldigt liten direkt effekt.

– Nej, den viktiga praktiska slutsatsen av våra studier är att ta fasta på miljöfaktorernas betydelse, och satsa mycket mer på prevention. Det stora flertalet män som

blev våldsamma och kriminella fick sin första diagnos redan som barn. Hade man

**»Genetiska determinister har fel. Miljön är viktig för att avgöra genernas effekt. Människan har fortfarande en fri vilja – det visar modern genforskning.«**

tagit de tecknen på allvar, och gått in med föräldrautbildning och andra förebyggande insatser, hade många av dem sannolikt klarat sig betydligt bättre.

Själv forskar Terrie Moffitt vidare. Hon följer upp sina tidigare resultat, både i Dunedinstudien och i en stor brittisk tvillingsstudie. Men hon intresserar sig

också för helt andra gener, inte bara inom psykiatrin. Just nu studerar hon bland annat en gen som tros påverka hur kroppen förbränner fett.

**Det centrala** är hela tiden att studera samspelet mellan gener och miljö, och att testa och utveckla sin modell för hur detta samspel kan kartläggas.

– Genetiska determinister har fel, fastslår hon. Miljön är viktig för att avgöra genernas effekt. Människan har fortfarande en fri vilja – det visar modern genforskning!

**Miki Agerberg**  
frilansjournalist  
miki.agerberg@bredband.net

## »Revolutionerande studier«

**»Wow« respektive »Det var som sjutton!« Det tänkte två svenska forskare när de läste Terrie Moffitts första artikel i Science.**

Marie Åsberg, professor emeritus i psykiatri vid Karolinska institutet och välkänd depressionsforskare, hittade Terrie Moffitts första artikel i Science när den var alldeles ny.

– Jag minns att jag läste den och tänkte »Wow!« berättar hon. Under årtionden hade psykiatrin präglats av strider om arv eller miljö. Här fanns en bra modell, tänkte jag. När man sett den, kan man inte säga att det handlar om bara arv eller bara miljö.

– Jag ritade av bilden i artikeln, förenklade den och började genast använda den i min undervisning. Ett år senare gjorde jag likadant med bilden i depressionsstudien. Nästan varje gång jag undervisar i psykiatri sedan dess använder jag någon av dessa bilder. De är väldigt tyd-



Marie Åsberg

liga – folk förstår hur det hänger ihop.

Själva tanken att det finns en interaktion mellan arv och miljö är förstas inte ny, menar Marie Åsberg:

– Det nya är att Terrie Moffitt kunnat visa konkret hur interaktionen ser ut, i longitudinella studier som har högt bevisvärde. Därför ser jag hennes studier som väldigt viktiga.

**Lars Oreland**, professor i farmakologi vid Uppsala universitet, har ägnat en stor del av sin forskning åt MAO-enzymet.

– Jag läste artikeln i Science 2002 och tänkte: »Det var som sjutton!« berättar han. Vår forskargrupp hade ju liknande data, och vi satte igång med att analysera dem efter de nya linjerna.

Lars Oreland och hans kolleger studerade bland annat ungdomar från Västerås, och där har de sedan kunnat bekräfta resultaten från båda Moffitts studier. I deras material var pojkar med den långa varianten av MAO-A-genen helt okänsliga för miljöfaktorer, medan dålig miljö kunde öka risken att bli kriminell upp till sex gånger för

pojkar med den korta genvarianten.

– De flesta som försökt replikera Moffitts studier har lyckats, säger han. Det är bra tecken på att de håller.



Lars Oreland

I förlängningen av den här forskningen kanske man kommer att kunna förutsäga bättre vilka patienter som svarar på vilka läkemedel, hoppas Lars Oreland. Redan idag vet man att olika genvarianter gör stor skillnad när det gäller läkemedel mot ångest, och troligen fungerar många andra sjukdomar på liknande sätt.

**Men störst betydelse** har Terrie Moffitts studier för synen på arv och miljö, understryker han:

– Som jag ser det är de närmast revolutionerande. Miljön ensam har betydelse, och det har genetiken också. Men det viktiga är att de samverkar. Resultatet är inte summan av arv och miljö, utan en interaktion.

**Miki Agerberg**

### Avstegsavtal klara i Jämtland och Jönköping

I Landstinget i Jönköpings län och Jämtlands läns landsting har lokala kollektivavtal om avsteg från Arbetstidslagen tecknats mellan lokala läkarföreningar och landstingsledning. Läkarförbundets chefsförhandlare Conny Gustafsson kommenterar:

– Det är glädjande att det nu kommer lokala avtal till stånd som hanterar de nya arbetstidsbestämmelserna efter de förut-sättningar som finns i de olika verksamheterna.

Han hoppas på fler avstegsavtal under sommaren. Läkarförbundets centrala förhandlingsdelegation har nyligen godkänt lokala avtal i Västernorrland och Kalmar. I våras godkändes även avtal i Dalarna. ■

### Vårdgarantin kortar köerna, men sakta

Väntetiderna minskar i vården, men takten har avtagit, enligt Sveriges Kommuner och Landsting. I genomsnitt får fyra av fem sitt specialistbesök i tid, och tre av fyra vård enligt garantins krav. Men fortfarande väntar 57 000 personer längre än 90 dagar på specialistbesök och 23 000 på behandling. ■

### Ny bakterie i kött liten risk i Sverige

I media rapporteras om en aggressiv typ av bakterien Clostridium difficile (o27/NAP1), som hittats i kött i Kanada och USA, samtidigt som prevalensen av den rapporteras vara hög i flera länder i Europa. C difficile är normalt inte livsmedelsburen, och man vet inte än om fynden i kött har någon koppling till sjukdom. I Sverige har bakterien påvisats hos människa i tre fall, senast 2001. Sannolikheten att bli sjuk av bakterien från livsmedel i Sverige bör därför vara ytterst liten. ■

Källor: Smittskyddsinstitutet, Livsmedelsverket

### Carema tar över Husläkarna i Kungsbacka

Carema har förvärvat Husläkarna i Kungsbacka AB, som svarar för primärvård för 17 000 personer, och som bildades 1994 av läkarna Ulf Lidbrink och Jörgen Månsson. De fortsätter arbeta som läkare i företaget under de nya ägarna. Jörgen Månsson blir dessutom regionchef i Carema Primärvård. ■