

# Samspill mellom gener og miljø. Hva betyr dette samspillet for utvikling av sykdom?

Genetisk sett er menneskene temmelig like. Det viser seg at vår arve-masse skiller seg fra hverandre med omtrent en tusendel. Likevel har denne forskjellen betydning for hvordan vi reagerer på miljøet rundt oss og i hvilken grad vi rammes av ulike sykdommer.

Det pågår nå et arbeid hvor variasjonene i menneskets DNA kartlegges. Dette åpner opp for en helt ny innsikt i samspillet mellom miljøeksponering og individets genetiske disposisjon. På sikt vil denne forskningen, hvor genetisk informasjon benyttes, gi oss ny innsikt i årsakene til vanlige sykdommer som allergi, kreft, hjerte-/kar sykdommer og diabetes samt hjelpe oss til å identifisere risikopersoner og sette inn tiltak for å beskytte disse.

## I EN BEFOLKNING FOREKOMMER GENVARIANTER MED ULIK HYPPIGHET



### VI ARVER GENENE VÅRE FRA MOR OG FAR:

Mor – C – – C – Far



Individ 1

Mor – C – – T – Far



Individ 2

Mor – T – – T – Far



Individ 3

## Genetisk følsomhet

### GENER

Arvestoffet vårt er pakket i kromosomene. Hvert menneske arver ett sett kromosomer (23) fra mor og ett sett (23) fra far. Hvert av disse kromosomene består av ett DNA-molekyl som igjen består av to tråder tvunnet om hverandre som en dobbelspiral DNA-trådene er bygget opp av fire grunnenheter betegnet med bokstavene A (adenin), T (tymin), C (cytosin) og G (guanin). Bokstavene A, T, C og G i et gen nedarves som blåkopier fra mor og far. Et visst antall av disse bokstavene i en bestemt rekkefølge utgjør et gen. Mennesket har rundt 30.000 gener som er plassert i forskjellige kromosomer. Rekkefølgen og antall bokstaver i et gen utgjør en bestemt genkode. Cellene bruker genkoder for å lage proteiner. Koden i ett gen er forskjellig fra et annet gen og derfor lages det ulike proteiner som kontrollerer ulike prosesser i kroppen.

Riktig nok er vi utstyrt med de samme genene, men ser vi nærmere etter, ser vi at arveanleggene varierer ved at rekkefølgen av A, T, C og G er forskjellig. Informasjon om hvilke varianter av et gen (genotype) som finnes, kan være nyttig når en skal undersøke sammenhengen mellom sykdomsutvikling og gener. Man kan undersøke hvilke genvarianter og i hvilken hyppighet de finnes i befolkningen (hvor mange, eller hos hvem). Noen genvarianter kan være fordelaktige mens andre kan gjøre individer mer følsomme for sykdom. Ingen har perfekte gener, alle er vi disponert for et eller annet. Enkelte har arvet risikogener som gjør at de er mer sensitive overfor kjemiske faktorer i arbeidsmiljøet.

Den enkleste genetiske variasjonen forekommer i form av enkel-bokstav forandringer i arvestoffet. Denne type forandring kalles for Single Nucleotide Polymorphism (SNP) eller polymorfi. SNPer representerer forskjellige genvarianter og nedarves fra foreldre og videreføres til neste generasjoner som vist på figuren over. Noen SNPer fører til at det produseres et mindre aktivt eller inaktivt protein, eller et protein som har fått en annerledes funksjon. SNPer kan også føre til at det produseres mye mer eller mye mindre av et protein. Proteiner styrer mange prosesser i kroppen. Endringer i deres nivåer kan påvirke helsen. Man har funnet sammenhenger mellom SNPer og risiko for hjerte-/kar, KOLS, nevrologiske lidelser og kreftsykdommer.

### ARBEIDSMILJØ, GENER OG HELSEEFFEKTER

Det har lenge vært kjent at miljøet påvirker vår helse og man har forsøkt å finne årsakssammenhenger mellom skadelige miljøeksponeringer og sykdomsutvikling. I en årrekke har en utviklet nye metoder for å kartlegge skadelige miljøeksponeringer i arbeidsmiljøet. Miljøeksponeringer er ofte sammensatte og kan forekomme som biologiske, kjemiske, fysiske og psykososiale faktorer. I tillegg vet vi at individer kan reagere forskjellig på miljøeksponeringer. Noen blir syke ved lave mengder, mens andre tåler mer. Vår kunnskap om de årsaksmekanismene som ligger til grunn for sykdomsutvikling er fremdeles mangelfull.

Til tross for at vårt arvestoff så å si er identisk, er vi så forskjellige at det ikke finnes to mennesker som er like (foruten éneggede tvillinger). Denne ulikheten kan tenkes å stamme fra samspillet mellom miljøet vi

lever i og måten våre gener påvirkes av de miljøfaktorene vi er utsatte for. Kunnskapen om våre gener, deres oppbygging, funksjoner og deres interaksjon med miljøet har bidratt til en bedre forståelse av samspillet mellom arv (genetikk) og miljø i sammenheng med sykdomsutvikling og helse.

## STAMIs forskning innen genetikk og helse

Miljøfaktorer er hovedårsaken til de fleste kreftsykdommer. Genene kan forsterke eller minske effekten av miljøfaktorene. Hovedårsaken til lungekreft er kjemisk eksponering, hvor yrkeseksponering og røyking er blant de viktigste risikofaktorene. En som røyker har 20 ganger høyere risiko for å få lungekreft enn en som ikke gjør det. Likevel er det kun 15–20 prosent som får sykdommen. Dette tyder på et sterkt samspill mellom miljø og genetiske faktorer. STAMIs aktivitet innen genforskning går ut på å finne hvilke gener eller genvarianter som sammen med miljøfaktorer er koblet til lungekreft. Gjennom disse studier har vi klart å finne risikogener som er involvert i immunforsvaret og sentrale biologiske prosesser slik som metabolisme av kreftfremkallende stoffer og reparasjon av DNA-skader.

Når en person blir eksponert for miljøfaktorer dannes det reaktive stoffer som kan skade DNA-molekylet. Heldigvis finnes det effektive DNA-reparasjonsproteiner i cellen som reparerer skadene og vedlikeholder DNA-molekylet. I flere studier har STAMI påvist at det hos norske lungekreftpasienter var en overhyppighet av enkelte genvarianter som hadde betydning

for hvor mye DNA-skader man hadde i lungene. Dette kan ha sammenheng med at disse genvariantene produserer mye mer reaktive stoffer i cellen og at de er mindre effektive i fjerning av skader fra DNA-molekylet. STAMI, sammen med forskningsgrupper fra USA, Europa og Asia, deltar i et lungekreftkonsortium innenfor dette temaet.

Mekanismene som ligger bak kreftutviklingen kan være flere. Mange miljøfaktorer tas opp via luftveiene. Disse kan fremme betennelsesreaksjoner i lungene. Personer med vedvarende betennelse i lungene, som pasienter med KOLS og bronkitt, er mer utsatt for å utvikle lungekreft enn andre. STAMI forsker på genvarianter som påvirker betennelsesnivåer.

Forskningen på STAMI har vist at visse genvarianter som styrer betennelsesnivåene i lungene, kan forsterke den betennelsesfremmende effekten av miljøfaktorer. Ved å bruke avanserte DNA-teknikker, har forskerne også klart å bekrefte disse effektene i laboratoriedyrkede lungeceller.

**CELLE:** Er den minste kroppsenheten. Det fins ca. 100,000 milliarder celler i kroppen.

**GEN:** Er den minste enheten i arvestoffet.

**DNA:** Et gen inneholder koden for laging av proteiner. Et menneske har ca. 30,000 gener som lager ulike proteiner i kroppen.

**GENVARIANT (genotype):** Et gen kan forekomme i flere varianter. Dette skyldes forandringer i rekkefølgen av bokstavene i DNA-molekylet. Ellers er arvestoffet hos to vilkårlige mennesker 99,9 prosent likt.

**SNP (Single Nucleotide Polymorphism):** Den enkleste og hyppigste genvariasjon som forekommer i arvestoffet. Det er anslått å eksistere ca. 10 000 000 SNPer i arvestoffet. Disse nedarves og videreføres til neste generasjoner.

**GENETIKK:** Studien om gener, deres struktur og funksjon.

**METABOLISME:** Omsetting av fremmede stoffer i kroppen.

## Kjemisk helserisiko og ulikheter mellom kvinner og menn

Et spesielt område, som de senere år har fått økt fokus innen genetikk og kjemisk helserisiko, er betydningen av kjønn. Tidligere har toksikologiske studier i all hovedsak

omfattet unge, friske menn, men ulike studier har indikert at det i mange tilfeller er ulikheter mellom kjønnene med hensyn til følsomhet for kjemiske stoffer. Fra kliniske studier vet man at kvinner og menn kan reagere ulikt på en gitt medisinsk behandling og i noen tilfeller har man kartlagt den biokjemiske bakgrunnen for dette. Kunnskap om ulikheter i følsomhet for kjemisk eksponering er viktig. Data fra studier av kjønnsforskjeller vil kunne få betydning for regulatorisk toksikologi og fastsettelse av for eksempel grenseverdier for eksponering for ulike stoffer, såkalte administrative normer. Det er derfor viktig å ha best mulig toksikologisk bakgrunnsmateriale slik at en kan beskytte spesielt utsatte grupper mot uønsket eksponering.

På STAMI jobber vi med et prosjekt, som har til formål å belyse om kvinner og menn har ulik følsomhet for skadelige effekter av eksponering for polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), også kalt tjærestoffer. Bakgrunnen for dette er at flere epidemiologiske og molekylære studier har indikert at kvinner har en økt følsomhet for denne klassen av kjemiske stoffer, sammenliknet med menn.

### HVA ER PAH?

PAH er miljøgifter som dannes ved ufullstendig forbrenning av fossile brensler og organisk materiale. Stoffene finnes i miljøet som luftbårne, komplekse blandinger og er ofte bundet til støvpartikler. Eksponering skjer hovedsakelig gjennom innånding, men kan også skje via maten vi spiser. Yrkeseksponering finner vi blant annet innen smelteverksindustri, metallstøperier, koksverk, blant asfaltarbeidere, sjåførere og hos lufthavns-personale. Øvrig eksponering skjer blant folk som bor eller oppholder seg i byer. Også tobakksrøyk har et høyt innhold av PAH. Kronisk PAH-eksponering har blitt assosiert med sykdommer som lungekreft, KOLS, hjerte-/karsykdommer og astma.

### FØLSOMHET FOR PAH

Studiene på STAMI har fokusert på PAH-stoffenes evne til å fremkalle kreft. PAH er fettløselige stoffer, og for at kroppen skal kunne skille ut stoffene må de gjøres vannløselige. Denne omdanningen gir opphav til en rekke reaktive mellomprodukter, som kan skade DNA i cellene. Slik DNA-skade kan være med på å initiere kreftprosessen. På STAMI har vi målt DNA-skade i humant lungevev, som kan relateres til PAH-eksponering fra røyking. Vi fant at kvinner har et høyere nivå av PAH-relatert DNA-skade i lungene som følge av røyking,

sammenliknet med menn, se figur neste side. Dette kan indikere at kvinner har en økt følsomhet for PAH-stoffene i sigarettøyken.

Et av cellenes viktigste enzymer ved omdanning fra fettløselig til vannløselig PAH, er CYP1A1, og enzymet bidrar derfor i stor grad til dannelsen av DNA-skadelige mellomprodukter. Etter å ha sett på DNA-skadene, har vi målt uttrykk av dette enzymet i de samme lungeprøvene. Vi fant at enzymaktiviteten varierte i betydelig grad mellom individene. Fordelt på kjønn, hadde kvinner en verdi for CYP1A1, som var tilnærmet 4 ganger høyere enn hva vi fant for menn. Dette samsvarte med høyere DNA-skadenivåer blant kvinner. Når vi sammenliknet de to parametrene, fant vi en signifikant sammenheng mellom denne enzymaktiviteten og DNA-skade. Det vil si at de personene som hadde høyest CYP1A1-aktivitet også var de som hadde mest skade på DNA – og vise versa.

I våre seneste studier har vi gått videre og stilt spørsmålet: Er kjønnsforskjeller i CYP1A1-enzymaktivitet, og derved evne til å aktivere PAH, en innebygd egenskap hos lungeceller? For å besvare dette har vi undersøkt denne enzymaktiviteten i lungeceller dyrket i laboratoriet. På samme måte som i lungevevet, finner vi at celler som stammer fra kvinner har høyere aktivitet av CYP1A1 enn celler fra menn.

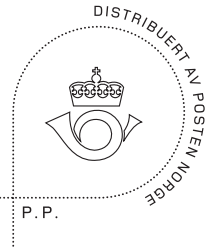
Samlet gir dette sterke indikasjoner på at kvinner har økt følsomhet for skadelige effekter av PAH. Dette kan også være med på å forklare hvorfor kvinner tilsynelatende har en økt risiko for lungekreft eventuelt som følge av PAH-eksponering fra røyking. Disse stoffene finnes også i arbeidsmiljøet og bør derfor utredes nærmere i relasjon til arbeidshelse og arbeidsmiljø.

## Gener og etikk

All kunnskap som kan benyttes til å bekjempe sykdom er positivt, bare den ikke blir misbrukt. Undersøkelser av arveanlegg reiser mange etiske problemstillinger både for den enkelte og samfunnet. Hvordan skal vi håndtere den enorme mengden genetisk informasjon som vi vet kommer og konsekvenser for den enkelte? Hvem skal ha tilgang til slik informasjon? Det er en mulighet for misbruk av genetiske data fra flere hold og på mange måter. For å unngå diskriminering av f.eks. personer med en genetisk predisposisjon for sykdom bør prinsippet være at genetisk informasjon er den enkeltes private eiendom.

# B

NORGE

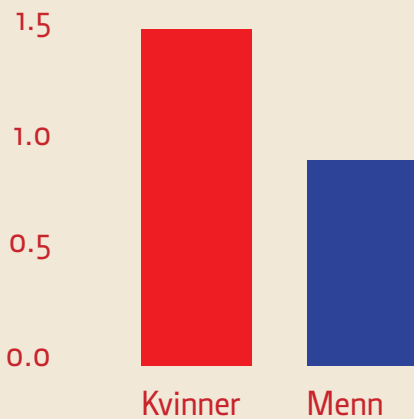


P.P.

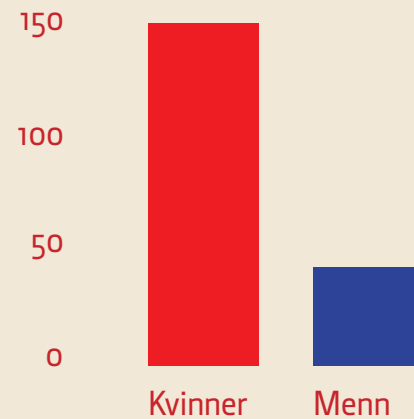
RETURADRESSE:

STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT  
POSTBOKS 8149 DEP  
0033 OSLO

## DNA-skade i forhold til sigaretter pr. dag



## CYP1A1-aktivitet



Kvinner har høyere nivå av DNA-skade i lungene som følge av eksponering for PAH i sigarettøyk. Kvinner har også økt aktivitet av CYP1A1, som er et viktig enzym ved omdanningen av PAH til DNA-skadende forbindelser.

## Referanser

**Mollerup S, Jørgensen K, Berge G, & Haugen A.** Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer*, 37, 153–159. 2002

**Mollerup S, Berge G, Bæra R, Skaug V, Hewer A, Phillips DH, Stangeland L, & Haugen A.** Sex differences in risk of lung cancer: expression of genes in the PAH bioactivation pathway in relation to smoking and bulky DNA adducts. *Int J Cancer*, 119, 741–744. 2006

**Zienoldiny S, Campa D, Lind H, Ryberg D, Skaug V, Stangeland L, Phillips DH, Canzian F, Haugen A.** Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*, 27, 560–567. 2006

**Zienoldiny S, Ryberg D, Maggini V, Skaug V, Canzian F, Haugen A.** Polymorphisms of the interleukin-1 beta gene are associated with increased risk of non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 109, 353–356. 2004



Statens  
arbeidsmiljøinstitutt

POSTBOKS 8149 DEP, 0033 OSLO  
TELEFON: 23 19 51 00  
E-POST: STAMI@STAMI.NO  
WWW.STAMI.NO