
 Karolinska Institutet

Hjärnan, genetiken och epigenetiken

Ola Hermanson, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden


Ola Hermanson

 Karolinska Institutet

Hur vet hjärnan hur stor den ska bli?

- Ett oväntat stort antal gener som i studier av stora kohorter associerats med psykiatrisk sjukdom är kopplade till hjärnans utveckling
- Vad vi lär oss när vi studerar genetiska och epigenetiska mekanismer som styr hjärnutvecklingen (differentiering, proliferation, celledöd, autofagi, senescence, utväxt av neuriter, dendriter, axoner etc) hjälper oss att utveckla en ny förståelse för och förhoppningsvis bättre behandling av psykiatriska sjukdomar liksom neuroutvecklingsstörningar, neurologiska syndrom och tumörer i nervsystemet

Ola Hermanson

 Karolinska Institutet

Den kliniska bilden – vårt fokus

- Rubinstein-Taybi syndrome – mutationer i CBP/CREBBP/p300
- Krabbe Disease – oligodendrocyt utveckling
- Rett Syndrome – mutationer i MECP2

e.g., Epigenetics, 2013; Neurobiol Dis, 2014

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Den kliniska bilden – vårt fokus

Pediatrik neuroonkologi – gliom, medulloblastom, neuroblastom.


Mutationer i molekyler som styr epigenetik.

Dessa molekyler identifieras och karakteriseras av oss och våra kollegor.

e.g., Nature, 2007; Nature, 2013; Neuro-Oncology, 2014

Ola Hermanson

Karolinska Institutet




Gregor Mendel

Trakt	Domännöt	Rekurrens	χ^2
Sort	Sort	Sort	Frekvens
grön	grön	grön	2.96.11
gul	gul	gul	3.21.11
grön	gul	gul	2.66.11
gul	grön	grön	2.82.9
blå	blå	blå	5.15.9
blå	blå	blå	3.14.9
blå	blå	blå	2.81.9

Ola Hermanson

Karolinska Institutet




Thomas Hunt Morgan

Bananflugornas herre.

Generna finns i kromosomerna.
Kromosomerna finns i cellkärnan.
Ergo: Generna finns i cell kärnan.

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

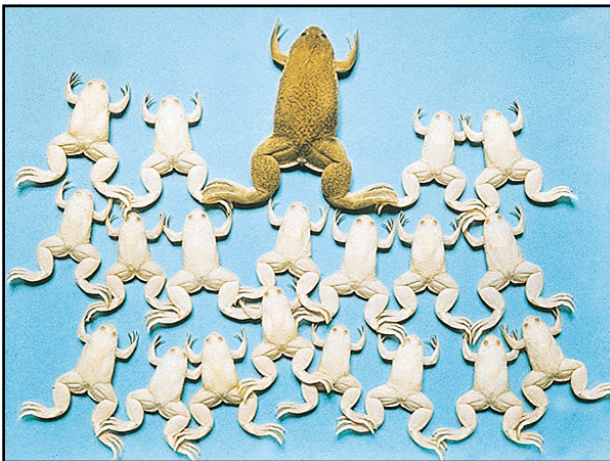


Hans Spemann

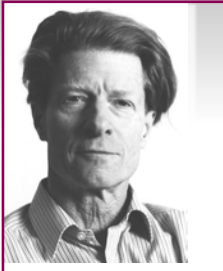
"The fantastic experiment" (1938):

Om genererna finns i alla cellkärnor, kan vi ta en cellkärna från en mogen cell, föra in i ett ägg, och skapa en "klon"?


Ola Hermanson




Karolinska Institutet




Sir John Gurdon



Ian Wilmut

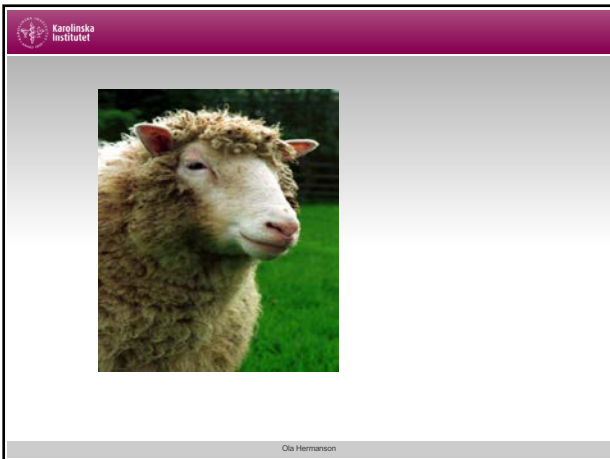


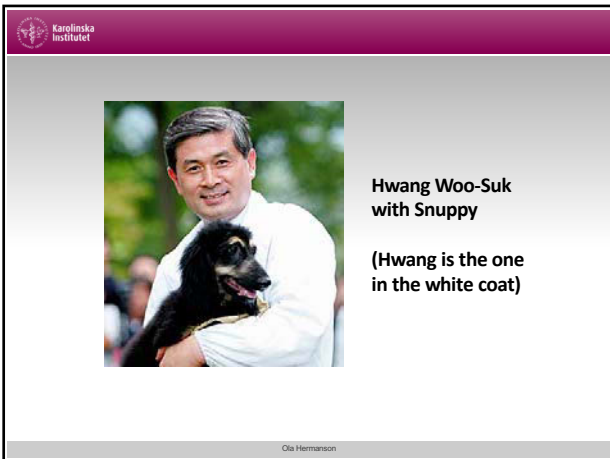
Keith Campbell



Alan Colman

Ola Hermanson

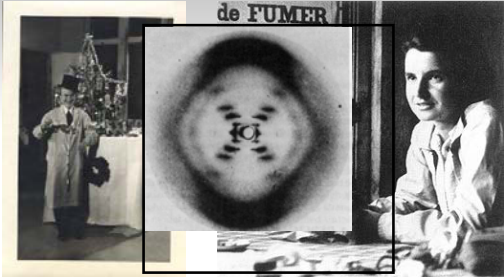






Karolinska Institutet

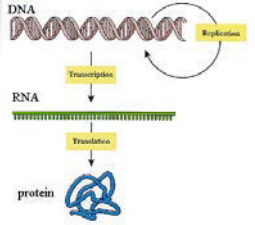
Oswald Avery Rosalind Franklin



Ola Hermanson

Karolinska Institutet

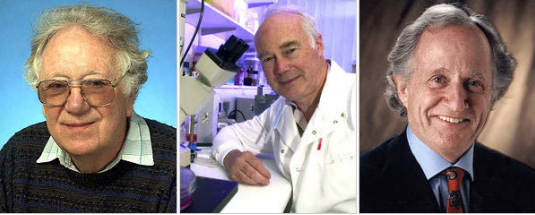
Det centrala dogmat



Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Kloning, stamceller och genetik fick Nobelpriset 2007...



Oliver Smithies Martin Evans Mario Capecchi

Ola Hermanson


Karolinska Institutet

Och reprogrammering 2012...



Sir John Gurdon Shinya Yamanaka

Karolinska Institutet



Thomas Insel Ulrike Heberlein Sydney Brenner Geoff Rosenfeld
Richard Palmiter Tim Tully Craig Mello Shirley Tilghman

Ola Hermanson

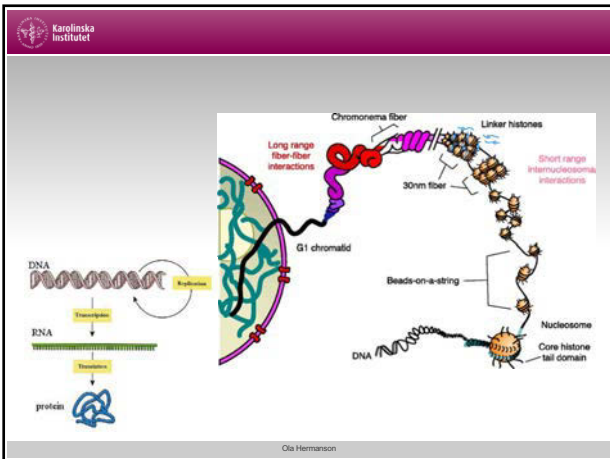
Karolinska Institutet

Den kliniska bilden – vårt fokus

- Rubinstein-Taybi syndrome – mutationer i CBP/CREBBP/p300
- Krabbe Disease – oligodendrocyt utveckling
- Rett Syndrome – mutationer i MECP2

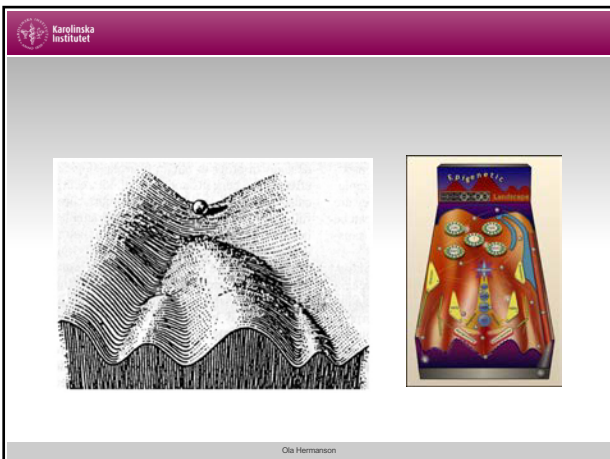
e.g., Epigenetics, 2013; Neurobiol Dis, 2014

Ola Hermanson



▪ What is Epigenetics? Conrad Waddington (1905-1975) is often credited with coining the term epigenetics in 1942 as 'the branch of biology which studies the causal interactions between genes and their products, which bring the phenotype into being'. Epigenetics appears in the literature as far back as the mid 19th century, although the conceptual origins date back to Aristotle (384-322 BC). He believed in epigenesis: the development of individual organic form from the unformed. This controversial view was the main argument against our having developed from miniscule fully-formed bodies. Even today the extent to which we are preprogrammed versus environmentally shaped awaits universal consensus. The field of epigenetics has emerged to bridge the gap between nature and nurture. In the 21st century you will most commonly find epigenetics defined as 'the study of heritable changes in genome function that occur without a change in DNA sequence'.

Ola Hermanson



Karolinska Institutet

Epigenetikens första steg




Divina by James "Lamarck"

Jean-Baptiste Lamarck

Karolinska Institutet



На сессии президиума устроились по делу, профессоры и магистры молодых с руководящими работниками и преподавателями, Тихомиров, Сталин, Андреев, Маврин и Воеводин слушали речь академика Т. Д. Лысенко.

Сессия состоялась в Кремле 28 декабря 1938 года. Фото: В. Калашников и П. Зинченко.

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

1996 exploderade fältet när det visades att kända proteiner – s.k. transkriptionsfaktorer – hade enzymatisk aktivitet och påverkade histonerna, nanoköttbullarna, och transkriptionen – genavläsningen – och därmed proteinproduktionen

1996, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000

Tetrahyena Histone Acetyltransferase A: A Homolog to Yeast Gcn5p Linking Histone Acetylation to Gene Activation

Jack Taubert, Christian A. Henning, Stuart L. Schreiber

A Mammalian Histone Deacetylase Related to the Yeast Transcriptional Regulator Rpd3p

Jack Taubert, Christian A. Henning, Stuart L. Schreiber




Stuart Schreiber

David Allis

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Epigenetik är således påverkan på genavläsning och därmed proteinproduktion som INTE påverkar själva DNA sekvensen.
 Mutationer i enzymerna som påverkar histoner och DNA och därmed kromatin visar sig vanliga i en rad olika sjukdomar - nanoarkitektur



Conrad Waddington kom på ordet och konceptet "epigenetics".

Huda Zoghbi Michael G. Rosenfeld

Craig Mello Shirley Tilghman

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Den kliniska bilden – vårt fokus

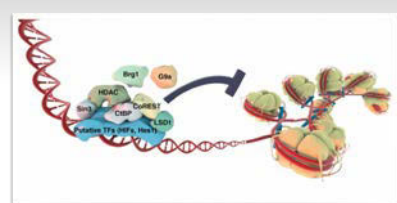
- Rubinstein-Taybi syndrome – mutationer i CBP/CREBBP/p300 – histon acetyl transferas
- Krabbe Disease – oligodendrocyt utveckling – beroende av histonacetylering
- Rett Syndrome – mutationer i MECP2 – binder till histon deacetylaser

e.g., *Epigenetics*, 2013; *Neurobiol Dis*, 2014

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

EPIGENETIK IDAG: Organisationen, "packningen", av kromatin (DNA plus histoner)



PLoS Biol, 2008

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

De viktigaste epigenetiska mekanismerna:

DNA metylering (till exempel imprinting (äldre prägling))
 - repression (inhibition) av genavläsningen

RNA reglering
 - endast runt 5% av våra RNA ger upphov till proteiner, vad gör de andra 95%

Histon modifieringar
 - acetylering, metylering, ubiquitinering, fosforylering etc etc

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Classes of enzymes mediating histone modifications:

Histone acetyl transferases (HATs)
 - e.g., CREBBP/p300, pCAF/GCN5, Myst family (MOF, Tip60)

(histone) deacetylases (HDACs) - VALPROAT
 - three or four classes:
 class I (1,2,3,8), class II (4,5,6,7,9), class III (sirtuins) + 11

Histone methyl transferases (HMTs)
 -SET domain containing proteins (e.g., SUV39, G9a, SETDB)

Histone demethylases (HDMs)
 -LSD1, JMJD (Jumonji domain) proteins

Ubiquitination regulating factors, several steps
 - e.g., RING1


Kinases
 - e.g., Aurora

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Ola Hermanson

Karolinska Institutet



Ola Hermanson

Karolinska Institutet

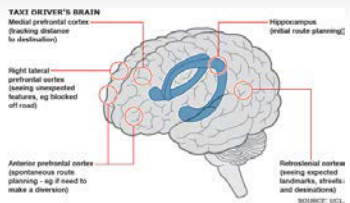
En roligare miljö får den vuxna hjärnans stamceller att dela på sig - och kanske t.o.m. att lära sig bättre - åtminstone hos gnagare....

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Hjärnorna hos Londons taxichaufförer är lite annorlunda mot andra

- Bättre på att "hitta rätt"
- Träning eller förval?



Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Övning ger inte bara färdighet utan dessutom "växer" vissa delar av hjärnan - plasticitet (öva skalor!)

Olle Hermanson

Karolinska Institutet

**Ärftlighet? Stress!!
"Nurturing" of MUSbarn har hävdats påverka DNA metylering och histone acetylering av en del av en glukokortikoid receptor-gen**

Olle Hermanson

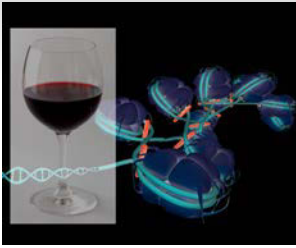
Karolinska Institutet

Hjärnan och kreativiteten påverkas således kraftigt av droger - tillväxning - "galenskap vs geni"

Olle Hermanson

Karolinska Institutet

Och så har vi maten och drycken...

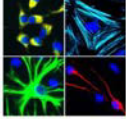


Ola Hermanson


Karolinska Institutet

Studying stem cells from the brain - "neural" stem cells

Neurodevelopmental disorders, Childhood tumors, Psychiatric disease



Psychiatric disease, Neurological disease, e.g., stroke



Brain tumors in adult

Stem cell therapy: Neurodegeneration, e.g., Parkinson's, Neurology, e.g., spinal cord trauma

Karolinska Institutet

Vad är en stamcell?

"It's hard to define, but I know it when I see it"

(US Supreme Court, Justice Byron White in regards to pornography, *Morrison et al., Cell 1997*)

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

En stamcell är en cell som kan:

- förnya sig själv
- utmogna, differentiera, till en eller flera celltyper

Två stamceller

En stamcell och en specialiserad cell

Karolinska Institutet

Stamceller påverkas av enstaka faktorer –
t.ex. tillväxtfaktorer, hormoner, vitaminer etc

Neurons, Astrocytes, Oligodendrocytes, Schwann cells, Neural stem cells

Cell Research, 2007

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Stamceller påverkas av enstaka faktorer –
t.ex. tillväxtfaktorer, hormoner, vitaminer etc

Cell Death Dis, 2010, 2015
Mol Cell Neurosci, 2011
Cell Cycle, 2010
PLoS One, 2010
J Biol Chem, 2009
Mol Biol Cell, 2008

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Stamceller påverkas också av den s.k. "mikromiljön" – t.ex. syre, hårdhet och struktur i omgivningen

PNAS, 2014
MRS Bull, 2010
Biomaterials, 2009
Biomaterials, 2007

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Hjärnstamceller, som kallas "neurala stamceller", växer utmärkt på substrat skapade m.h.a. spindelvävsproteiner – 3D kulturer och s.k. 3D bioprinting

Biomaterials, 2012
Submitted, 2016
Lewicki, on-going

Ola Hermanson

Vilka faktorer är det som styr utmognaden av hjärnstamcellerna och påverkas av faktorer och mikromiljö? De som styr epigenetiken! Avlägsnar man genetiskt dessa kontrollproteiner kan cellen utmognas spontant till t.ex. astrocyter

Nature, 2002
Cell, 2000

Karolinska Institutet

För tidig utmognad ses också om man inhiberar olika kromatin-modifierande, epigenetiska, faktorer – viktigt i t.ex. autism (valproat) och multipel skleros (myelinering)

*Cell Reports, 2014
Stem Cell Reports, 2014
J Mol Biol, 2014*

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Repression (HDAC, mSin3, SMRT) → Histone deacetylation

Activation (CBP/p300, p/CIP, SRC-1) → Histone acetylation

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Hjärnstamceller som saknar gen för molekylerna SMRT liknar hjärnor som fått för mycket A-vitamin – för tidig utmognad av nervceller och astrocyter

SMRT^{-/-} vs SMRT^{+/+} Analysis:

Marker	SMRT ^{+/+} (%)	SMRT ^{-/-} (%)
GFAP ⁺ (Astrocytes)	~10	~40
NeuN ⁺ (Neurons)	~10	~40

Nature, 2007

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Detta ledde fram till vår upptäckt (tillsammans med kollegor i San Diego) av den epigenetiska faktorn JMJD3 (KDM6B) och liknande proteiner – visar sig styra bromsen av genavläsningen

a

b

f

Nature, 2007

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Gener i hjärnstamceller är beredda på att mogna ut:
 Metylering av lysin 27 på histon H3 (H3K27) = repression
 Metylering av lysin 4 på histon H3 (H3K4) = aktivering

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

Med JMJD3 hittade vi alltså kontrollen av bromsen och kunde inom fem år kopplas till cancer och psykiatrisk sjukdom. Men hur kontrolleras gasen?

Ola Hermanson

Den epigenetiska faktorn KDM5C/SMCX – som vid mutation orsakar X-linked mental retardation – reglerar gasen, H3K4, i mänskliga hjärnstamceller

Gaudenzi, Walfridsson et al, in preparation

Ola Hermanson

Om vi tog bort NCOR genetiskt fick vi spontan utmognad av glicaceller men inte nervceller – NCOR är således nödvändigt för nervcellsutmognaden.

Men vilken roll spelar NCOR för nervcellsutmognaden i hjärnbarken?

Ola Hermanson

Khoesan Languages: the click languages

In Khoekhoe, roughly 72% of nouns, verbs and adjectives (aka roots) begin with a click.

Brugman, Johanna "Segments, tones and distribution in Khoekhoe prosody" Ph.D. dissertation, Cornell University 2009

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

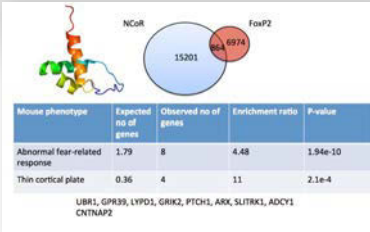
Transkriptionsfaktorn FOXP2 kopplats till evolution av hjärnan – kan den binda till NCOR-proteinet?



Ola Hermanson

Karolinska Institutet

NCOR och FOXP2 sitter på samma ställen på DNA och styr gener som kopplats till utveckling och evolution av tal och språk - SLITRK!



Mouse phenotype	Expected no of genes	Observed no of genes	Enrichment ratio	P-value
Abnormal fear-related response	1.79	8	4.48	1.94e-10
Thin cortical plate	0.36	4	11	2.1e-4

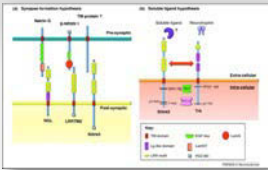
LIBR1, GPR39, LYPD1, GRIK2, PTCH1, ARK, SLITRK1, ADCY1, CNTNAP2

Heldring, Gaudenzi et al, in preparation

Ola Hermanson

Karolinska Institutet

SLITRK gener ger upphov till proteiner som sitter i nervcells-membranet och mutationer däri har kopplats till bl.a. Tourette syndrom – också skillnader mellan neandertalare, denisovaner och homo sapiens



Ola Hermanson

