

***Forskningskommentar: Hvor har den nye
genforskningen brakt oss?***

**Jon Ivar Elstad, Senter for velferds- og arbeidslivsforskning/NOVA,
Høgskolen i Oslo og Akershus**

Forskningskommentar:

Hvor har den nye genforskningen brakt oss?

Engelsk tittel: Where has the new genomic research brought us?

Er skoletapere *genetisk forskjellige* fra skolelys?¹ Satt på spissen var det spørsmålet for en australsk studie om gener og utdanning (Martin et al., 2011). Forskerne undersøkte ikke mindre enn *2,5 millioner* genetiske forskjeller (dvs. SNPer, se nedenfor). Jakten ga få resultater. Bare én av genvariantene hadde en statistisk signifikant, men svært svak, sammenheng med utdanningsnivået til de 9500 individene i utvalget. Samlet gjorde den genetiske variasjonen rede for kun 0,2 prosent – to promille – av ulikhetene i utdanning.

Australske tvillingstudier har funnet en utdanningsheritabilitet på 0,80 (mer om heritabilitet nedenfor), noe som skulle tilsi sterkt sammenfall mellom den genetiske variasjonen og utdanningsforskjellene. Martin et al. mente at studieutvalgets begrensede størrelse var en hemsko, men en ny, langt større studie ga ikke annerledes resultat (Rietveld & Co-Workers, 2013). Også nå ble effektene av rundt 2,5 millioner genvarianter undersøkt, denne gangen blant 125.000 «Caucasians» (dvs. hvite). Bare tre genvarianter hadde statistisk signifikant effekt, men den viktigste av dem forklarte ikke mer enn *0,2 promille* av forskjellene i utdanning. Ved å inkludere alle observerte genetiske varianter, også de som syntes ubetydelige, «forklarte» forskerne 2 prosent av variasjonen i utdanning – kanskje ikke et helt uvesentlig resultat, men særlig hjelp til å forstå ulikhetene i utdanning er det jo ikke.

Genetisk variasjon

Slike studier var utenkbare for få år siden. Dagens genforskning er en spektakulær fusjon av teori og teknologi. Forrige århundres forskning påviste at genomet (alias menneskets DNA, eller «genene» i dagligtale), som finnes i alle menneskets celler, er en spiral av to kjeder med *nukleotider*. Nukleotidene er bittesmå elementære byggeklosser som finnes i fire varianter, A, C, G eller T. Nukleotidene er koblet sammen i par, og de to nukleotidkjedene danner om lag *3,2 milliarder* basepar (se UiB, 2013; Wikipedia, 2013). «Sekvenseringen» av menneskets

gener rundt årtusenskiftet («The Human Genome Project») kartla nukleotidene i et nærmest tilfeldig valgt genom. Så fulgte kartleggingen av genetisk *variasjon* (Altshuler et al., 2005; Frazer & Co-Workers, 2007), med stadig mer avansert teknologi. Nå kan de nye 5-millioners maskinene ved Oslo universitetssykehus «lese av et menneskes fulle genom i løpet av et par timer» (Lorentzen, 2013:32). Genetiske forskjeller kan derfor beskrives i stor detalj.

Hva består de genetiske forskjellene i? Genomet, de to sammenvridde kjedene med nukleotidpar, er stort sett identisk for alle, men her og der er det forskjeller. På et bestemt sted på genomet kan for eksempel ett individs basepar bestå av nukleotidene C og G, mens et annet individ har T og A. Disse stedene – posisjonene – på genomet kalles SNP'er («single-nucleotide polymorphisms», uttales «snip»). En SNP er altså en bestemt lokalisasjon på genomet der det typisk finnes to (noen ganger flere) varianter, som ofte kalles *alleler*. En del av befolkningen kan ha én variant, andre har den alternative SNP-varianten. SNP'ene er forholdsvis få, men en liten andel av noen milliarder blir jo et stort tall. Anslagsvis finnes 10 millioner *vanlige* SNP'er (dvs. at 5+ prosent har den «sjeldne» varianten). Det totale tallet SNP'er er mye større om en tar med alle lokalisasjonene på genomet der bare et par prosent eller færre har «mindretalls»-allelen. Kort sagt: Det er masse genetisk variasjon blant folk.

SNP'ene er viktige markører for genetiske forskjeller, og de er derfor sentrale i den nye genforskningen. En sentral målsetting har vært å oppdage om allelene, de genetiske variantene på SNP'ene, et individ er bærer av, er assosiert med individets «fenotype», dvs. hvilke egenskaper (sykdommer, personlighet, mm.) som kan observeres hos dette individet.

Den polygenetiske modellen

Denne forskningen har eksplodert etter årtusenskiftet. Genforskermiljøene, særlig de som var dominert av troen på genes betydning, har selvsagt vært viktige drivkrefter, men også mektige økonomiske og politiske interesser har stått bak.²

At gener *kan* være viktige, er godt kjent når det gjelder de tallrike, men sjeldne, *monogenetiske* lidelsene, som Føllings sykdom (fenyktonuri) og «Setesdalsrykkja» (Huntingtons chorea). Slike tilstander forårsakes i avgjørende grad av spesielle mutasjoner (genetiske varianter og alleler som forekommer hos færre enn én prosent kalles ofte mutasjoner), og de demonstrerer utvilsomt potensialet for genetiske effekter.

Antakelsen om genes betydning bygde imidlertid ikke bare på viten om monogenetiske lidelser, men vel så mye på kunnskap om familiær opphopning av såkalte *kvantitative trekk*. Dette er egenskaper vi alle har mer eller mindre av, som kroppshøyde, blodtrykk og IQ. Også mange folkesykdommer kan forstås slik, for selv om diagnosen er

binær («har/har ikke diabetes»), er det ofte en kvantitativ akkumulasjon av risikofaktorer som ligger bak. Få tviler på at miljøet bidrar til slike kvantitative trekk – høyde påvirkes av ernæring, IQ av skolegang, osv. Men slike egenskaper har også en tendens til «å gå i familier» – høye foreldre får oftere høye barn og søskens IQ ligner hverandres.

Den familiære opphopningen av kvantitative trekk kunne skyldes genetisk innflytelse, siden nære familiemedlemmer ofte har de samme genvariantene. Mønsteret i den familiære opphopningen er imidlertid helt annerledes enn familielighetene for monogenetiske tilstander. Om gener betyr noe for kvantitative trekk, må derfor *mange* gener ligge bak – egenskapene må være *polygenetiske*. Den dominerende forståelsen var følgelig at kvantitative trekk er «forårsaket av et komplekst samspill mellom en lang rekke genvarianter og miljøfaktorer» (Undlien, 2005:107). Sykdommer, psykologiske egenskaper, atferd – praktisk talt alt ble antatt å være *komplekse trekk*, påvirket av miljøet, men med en polygenetisk basis.

Men: Troen på at kvantitative trekk er polygenetiske var *ikke* basert på empiriske observasjoner av gener. Teknologien på 1990-tallet hadde gjort det mulig å finne spesifikke genvarianter bak monogenetiske lidelser, men datidens teknologi strakk ikke til for å påvise konkret de tallrike genvariantene en antok var involvert i de kvantitative trekkene.

Heritabilitetsforskningen

Før årtusenskiftet var derfor genforskningen om kvantitative trekk stort sett henvist til studier av familiær opphopning, uten direkte observasjoner av genetiske varianter. At noe «går i familien» beviser riktignok ikke genenes rolle. Familiemedlemmer deler jo ikke bare gener, men også miljø. Siden 1920-tallet er denne utfordringen møtt med *kvantitativ genetik* – en tilnærming som beregner genenes rolle ved å relatere (antakelser om) likhet og forskjell mellom utvalgspersonenes genomer til likhet/forskjell mellom utvalgspersonenes miljøer.

I det klassiske tvillingdesignet er utgangsmodellen at menneskelige egenskaper skyldes påvirkning fra gener pluss påvirkning fra omgivelser og miljø (Fosse, 2013; Mow, 2007:357-362; R. Plomin, DeFries, McClearn, & Rutter, 1997:70-75; Tambs, 2002).

Tradisjonell genetik tilsier at eneggede tvillinger vil ha helt like genomer, mens toeggede tvillinger vil, som *gjennomsnitt*, ha «halvparten så like» gener som eneggede. Videre antar en at forskjeller i miljø mellom de to tvillingene i et tvillingpar er jevnt over den samme for eneggede som for toeggede tvillingpar (kalles EEA = «Equal Environment Assumption»).

Om forutsetningene holder stikk, vil en større likhet i egenskaper mellom eneggede tvillinger enn mellom toeggede tvillinger kunne fortolkes som en konsekvens av at eneggede tvillinger har «dobbelte så like» gener som de toeggede tvillingene. Denne genetiske effekten

kalles *heritabilitet* (ofte symbolisert med h^2). I det enkleste tvillingdesignet er utregningen besnærende enkel: Heritabiliteten = to ganger forskjellen i korrelasjonene for de eneggede og de toeggede tvillingene. Kvantitativ genetik benytter også andre familiedesign, for eksempel utvalg der genetisk slektskap varierer trinnvist (søsken og far/sønn deler 50 prosent gener, halvsøsken deler 25 prosent, osv.), eller adopsjonsstudier der en antar at miljøet i adoptivfamilien er likt for biologiske og adopterte barn, mens genene er forskjellige. En kan også skille mellom miljøeffekter som gjør tvillinger like og miljøeffekter som gjør dem ulike. Noen modeller inkluderer interaksjoner. Korrelasjoner mellom mors og fars gener kan bygges inn i modellene. Slike videreutviklinger bygger på samme hovedprinsipp: Heritabilitet beregnes fra *observerte* korrelasjoner mellom individene i spesielt konstruerte utvalg og *antakelser* om graden av samsvar for utvalgsindividenes gener og miljøeksponeringer.

Et kritisk punkt er holdbarheten av antakelsene (se seinere), men først: Hva betyr heritabilitetskoeffisienten? Den beregnes fra en form for variansanalyse og angir, i teorien, hvor stor *andel* av den totale variansen i en egenskap som sammenfaller med variasjonene i genene i et bestemt utvalg. Koeffisienten er altså et mål for en *gruppe*, og koeffisienten kan ikke direkte knyttes til individnivået (Undlien, 2005:133-135). En heritabilitet på 0,50, for eksempel, betyr ikke at «50 prosent av individets BMI skyldes gener». Høy heritabilitet betyr heller ikke at egenskapen er upåvirkelig – lidelser med høy heritabilitet kan ofte behandles.

Heritabilitetsanslagene tar bare variasjoner rundt et gjennomsnitt i et utvalg i betraktning, og heritabilitetskoeffisienten forteller verken noe om årsakene til gjennomsnittsnivået, årsakene til at gjennomsnittsnivået endrer seg, eller årsakene til at gjennomsnittet er forskjellig mellom grupper. Om koeffisienten endres over tid, kan bare andre typer studier indikere om endringen skyldes forandringer i den totale variansen, i miljøvariansen, eller i de genetiske variasjonene – eller forandringer i alle tre. En pussig side ved heritabilitetskoeffisienten – en konsekvens av beregningsmåten – er at egenskaper som definitivt skyldes genene, som å bli født med to armer, kan ha lav heritabilitet siden variasjonen i befolkningen i «gener for armer» er minimal. Egenskaper som overveiende forårsakes av miljøbetingelser vil på den annen side ha høy heritabilitet om miljøforskjellene er minimale. Heritabiliteten for lungekreft er høy om alle røyker 25 sigaretter daglig – siden variansen i den avgjørende miljøårsaken er nær null, vil heritabilitetsanalysen tilskrive det aller meste av variasjonen i lungekreft til genetiske forskjeller.

Heritabilitetsfunnene og den nye genforskningen

Med andre ord: Heritabilitetskoeffisienten forteller egentlig ikke mye. Den gir imidlertid lett feilaktige assosiasjoner, noe som har vært utnyttet politisk. Funn av høy heritabilitet for kognitive evner ble for eksempel misbrukt for å hevde at velferdspolitikken knapt kunne påvirke utdanningsulikhetene mellom svarte og hvite i USA (se Moum, 2007:366). Men svært mange genforskere, også de som advarer mot feiltolkninger, forsvarer heritabilitetsberegninger (f.eks. Rutter, 2006:59-61) og mener de har sin plass ettersom de, grovt sett, indikerer om genetisk ulikhet er av betydning for de individuelle variasjonene i en bestemt befolkning.

For den nye genforskningen har heritabilitetsfunnene vært en avgjørende forutsetning. Tvilling- og adopsjonsstudier har jo tydet på at nær sagt alt – sykdommer, kroppslige karakteristika, psykologiske egenskaper, atferdstrekk – har betydelig heritabilitet. For depresjon anslås for eksempel heritabiliteten til om lag 40 prosent, altså 0,40 (Rutter, 2006:73). Heritabiliteten synes lavere for mange kreftformer (rundt 0,30, se Davey Smith, 2011:541). For blodtrykk- og kolesterolnivå viser studier ofte en heritabilitet rundt 0,50, men 0,70 for overvekt (Undlien, 2005:134,146), rundt 0,80 for schizofreni og bipolare lidelser (Rutter, 2006:65-67), og fra 0,40 til 0,80 for IQ (Nisbett et al., 2012).

Slike funn motiverte den nye genforskningen. Studiene nevnt innledningsvis henviser for eksempel til at det meste av utdanningsforskjellene skal være «explained by genetic factors» (80% hos Martin et al., 2011; noe mindre hos Rietveld & Co-Workers, 2013). På samme vis begrunner norske forskere sine prosjekter: «...tvilling- og adopsjonsstudier har vist at schizofreni og bipolar lidelse har høy arvelighet» og «vi vet at 50 til 90 prosent av årsaken til overvekt er genetisk betinget» (Smaadal, 2013a, 2013b). Funnene om heritabilitet er altså blitt fortolket som bevis for genes betydning – som at vi *vet* at genvariasjoner forklarer mye. Det sentrale formålet for forskningen har følgelig vært å finne de *konkrete* genvariantene vi «vet» ligger bak. Dette var teknisk umulig for 15-20 år siden, men nå kan individenes genomer kartlegges i stor detalj, og det syntes som om oppgaven kunne løses.

Denne forskningen skjøt voldsom fart utover 2000-tallet. I begynnelsen var et hypotesetestende design vanlig. En undersøkte om spesielle genetiske varianter (kalt kandidatgener, sårbarhetsgener, «quantitative trait loci») var assosiert med bestemte utfall når det gjaldt sykdommer, personlighet, mv. Seinere er den såkalte GWAS-teknikken («Genome-Wide Association Studies») blitt dominerende (Manolio, 2010; Schmidt, 2013:7-9). Dette er en *hypotesefri* tilnærming der en leter, i blinde så å si, blant SNPene i store deler av individenes genomer for å finne varianter som forekommer særskilt hyppig (eller er

særskilt sjeldne) hos dem med en spesiell egenskap. I januar 2014 var nær 1800 forholdsvis store GWAS-studier blitt publisert (Hindorff et al., 2014).

“Missing heritability»

På begynnelsen av 2000-tallet så vi stadig avisoverskrifter av typen «genet for ..diabetes, utroskap, intelligens, osv. .. er funnet». Disse «funnene» var, knapt uten unntak, misvisende. Selv de mest siterte har oftest blitt forkastet i ettertid (Ioannidis & Panagiotou, 2011). Publiserte funn om «intelligens-gener», for eksempel, har ikke blitt bekreftet i nye studier (Chabris et al., 2012). For egenskaper med samfunnsvitenskapelig interesse er resultatet særdeles magert: «few if any robust associations between specific genetic variants and social-scientific outcomes have been identified...» (Rietveld & Co-Workers, 2013).

Likevel er også mye påvist, i form av tilsynelatende holdbare sammenhenger bekreftet i uavhengige replikasjonsstudier. Med GWAS-metoden er det oppdaget omkring «2,000 robust associations with more than 300 complex diseases and traits» (Manolio, 2013). Det er altså mange eksempler på at visse genetiske varianter synes å henge sammen med tilbøyeligheten til å få en bestemt sykdom eller utvikle en bestemt egenskap.

Det *påfallende* er imidlertid at antallet SNPer som kan knyttes til vanlige sykdommer og kvantitative trekk er så stort. Ikke sjelden er hundrevis og sogar tusener av SNPer påvist å ha en viss relasjon til utfallet. Det er også påfallende at de involverte genvariantene sjelden er uvanlige – oftest forekommer de hyppig i befolkningen (Goldstein, 2009).

Enda mer påfallende er det at de genetiske effektene er så små. De enkelte SNPer forklarer sjelden mer enn noen promille av variasjonen i utfallet, ofte mindre. Selv når alle relevante genvarianter kombineres, er deres samlede forklaringskraft i regelen svært beskjeden når de analyseres med sedvanlige regresjonsteknikker.

Noen eksempler: *Høyde* er en lett målbar, fysisk egenskap som også de mest iherdige «environmentalister» ville anta er påvirket av gener. Og faktisk: I en stor studie med bortimot 200.000 individer kunne 180 SNPer samlet forklare vel 10 prosent av variansen i kroppshøyde (Lango-Allen & Co-Workers, 2010). Dette indikerer utvilsomt en genetisk effekt, men må likevel ses i forhold til at heritabiliteten for høyde anslås til om lag 0,80.

Blodtrykk har mange relasjoner til miljøet (ernæring, stress, mv.), men også en familiær opphopning. Tvillingstudier anslår heritabiliteten til rundt 0,50. Mange genetiske assosiasjoner er konstatert, og over 50 SNPer synes å være robust relatert til såkalt «essensiell hypertensjon» (Basson, Simino, & Rao, 2012). Likevel har studier som inkluderer et stort antall genetiske varianter ikke gjort rede for mer enn om lag 3 prosent av blodtrykksvariansen.

Schizofreni antas å ha en heritabilitet rundt 0,80. Et stort antall SNPer synes å være assosiert med lidelsen. Tallet øker stadig. Nylig kunngjorde et norsk forskningsmiljø at «100 nye gener [knyttet] til schizofreni» er oppdaget, stort sett «vanlige genetiske varianter [som] kan finnes hos alle mennesker» (Smaadal, 2013b). Alle disse genvariantene forklarer imidlertid svært lite: «Meta-analysis of GWAS data from many thousands of schizophrenia and bipolar disorder patients and comparison subjects has revealed a few weak-effect associations, which account for only a small part of the genetic risk» (se også Fosse, 2009; Gershon, Alliey-Rodriguez, & Liu, 2011).

IQ – “intelligenskvotienten” beregnet fra tester av ordforståelse, ferdigheter i aritmetikk, mv. – blir ofte sett på som en indikator for en underliggende intelligens med høy heritabilitet (men se Flynn, 2009; Gould, 1997). Men «very little progress has been made in finding the genes that contribute to normal variation» i *IQ* (Nisbett et al., 2012:135). En GWAS-studie blant 7000 sjuåringer fant bare seks SNPer med en viss statistisk betydning, men ingen av de seks forklarte mer enn 0,4 prosent av *IQ*-variansen, og samlet forklarte de under én prosent (Butcher, Davis, Craig, & Plomin, 2008). En nyere GWAS av 3500 voksne som også analyserte en halv million SNPer, kunne heller ikke gjøre rede for mer enn én prosent av variasjonene i *IQ* med standard regresjonsmodeller (Davies & Co-Workers, 2011).

I korthet: «When scientists opened up the human genome, they expected to find the genetic components of common traits and diseases. But they were nowhere to be seen», skrev det sentrale tidsskriftet *Nature* (Maher, 2008). En kjent forsker oppsummerte: «Everyone assumed that once the human genome was sequenced the ‘genes for’ the phenomena that had been demonstrated to be heritable would be just around the corner, but it hasn’t happened» (Turkheimer, 2011). Riktignok er jo noe funnet, men i det store og hele er resultatene ikke en gang i nærheten av hva heritabilitetsberegningene hadde skapt forventninger om.

Dette er opphavet til uttrykket «the missing heritability» (Maher, 2008), som refererer til *gapet* mellom det heritabilitetsstudiene ga forventninger om og hva forskningen faktisk viste. Dette gapet kom overraskende på mange i de genetisk orienterte forskermiljøene.

Håpet om en skreddersydd medisin

Visjonene om at genforskningen skulle føre til store medisinske gjennombrudd, er ikke realisert. Riktignok har den nye genforskningen utvilsomt utvidet kunnskapen om mange monogenetiske tilstander, og om enkeltlidelser som Crohns sykdom og makular degenerasjon (en øyensykdom). Men for sykdommene som står for det meste av sykdomsbyrden har

genforskningen betydd lite. Det typiske er jo at allelene relatert til sykdommene er tallrike, vanlige også hos «friske», og de predikerer lite. Hvordan kan slik kunnskap anvendes?

En amerikansk studie illustrerer problemet. Den fant at kombinasjonen av en rekke genvarianter som tidligere funn definitivt hadde knyttet til hjertelidelser, var av liten verdi for å forutse hertesykdom blant 19.000 kvinner som ble fulgt i 12 år: «...a genetic risk score comprising 101 single nucleotide polymorphisms [SNPer] was not significantly associated with the incidence of total cardiovascular disease» (Paynter et al., 2010). Genetisk informasjon har altså vanligvis svært liten prognostisk verdi. En analog vanske viser seg når det gjelder medisinsk behandling. Pasienter med samme sykdom responderer ofte forskjellig på samme medisin, noe som kunne skyldes genetiske forskjeller (Jones, 2013; Undlien, 2005:26-30). I så fall kunne kartlegging av pasientens gener være nyttig for å avgjøre behandlingsvalg. Men studiene av medisinrespons gir i regelen samme type resultat: Mange involverte genvarianter som hver for seg og samlet har liten prediksjonskraft. Slik kunnskap gir få, om noen, holdepunkter for en «skreddersydd» behandling tilpasset pasientens gener.

En engelsk kommentator skrev for noen år siden: «.. the influence [of modern genetics] on everyday medical practice remains scarcely detectable» (Le Fanu, 2010). Det samme gjelder stort sett idag, nylig oppsummert av en sentral amerikansk forsker: «Initial euphoria ... has dimmed somewhat with the recognition that GWAS-defined loci [dvs. SNPer], singly or in aggregate, typically explain only a small proportion of trait heritability. This ‘missing heritability’ ... has raised questions about the ultimate applicability of these findings to risk prediction in particular and to clinical medicine in general» (Manolio, 2013).

Genforskningen har lagt beslag på store forskningsbevilgninger (også i Norge). For medisinen har denne forskningen nok først og fremst hatt betydning som *grunnforskning* (Varmus, 2010). Mange stiller spørsmålet: I stedet for å lete der lite finnes, burde kanskje de medisinske forskningsressursene vært brukt annerledes? For eksempel for å utvikle nye medisiner med tradisjonelle metoder (Le Fanu, 2010), eller for å studere alle de ikke-genetiske omstendighetene – ernæring, arbeidsmiljø, stress – som spiller inn på hvorfor medisiner har ulik virkning på pasienter med samme sykdom (Jones, 2013)?

Atferdsgenetikken

For *atferdsgenetikken* er den nye genforskningen problematisk. Denne disiplinen grunnleggende tese er at personlighet, psykologiske egenskaper og atferd i vesentlig grad henger sammen med individets genetiske varianter. Mange tviler. At nyrenes funksjoner og hjerterytmene har samband med gener er lett å tro på, og visse typer mental retardasjon og

demens har utvilsomt genetisk opphav. At *normalvariasjonen* i sosial atferd også skulle være tungt genetisk styrt, er mindre intuitivt. Men *det* hevder atferdsgenetikerne og viser til tvillingstudier mm. som finner at TV-titting (R. Plomin, Corley, Defries, & Fulker, 1990), skilsmisser (Mcgue & Lykken, 1992), valgdeltakelse (Fowler, Baker, & Dawes, 2008) og bruk av mobiltelefon (Miller, Zhu, Wright, Hansell, & Martin, 2012) gjerne har en heritabilitet på rundt 50 prosent eller enda mer.

Legitimiteten til atferdsgenetikken er derfor nært knyttet til tvilling- og adopsjonsstudienes validitet. Premissene for denne forskningen har alltid vært omstridt. Som nevnt bygger tvillingdesignet, for eksempel, på «Equal Environment»-forutsetningen om at foreldre, tanter, lærere mv. opptrer på samme vis overfor eneggede og toeggede tvillinger, mens adoptivstudier forutsetter at adoptivbarn og biologiske barn opplever familiemiljøet på samme måte. Mange studier viser store avvik fra slike antakelser (eg. Fosse, 2013; Horwitz, Videon, Schmitz, & Davis, 2003; Joseph & Ratner, 2013; Kamin & Goldberger, 2002). Atferdsgenetikere på sin side henviser til egne studier som viser at avvikene fra premissene ikke er alvorlige (eg. Derks, Dolan, & Boomsma, 2006), og dessuten hevdes det at beregningsmodellene kan ta høyde for eventuelle brudd på forutsetningene.³

Enda flere *empiriske* studier om familieatferd og tvillingers opplevelser vil neppe kunne avgjøre spørsmålet om premissenes gyldighet på noen definitiv måte. Men finnes det et *annet* kriterium for å bedømme atferdsgenetikken?

Mange atferdsgenetikere trodde at den nye genforskningen ville føre til at kritikken forstummet. I den autoritative læreboken «Behavioral Genetics» (3. opplag, 1997) hevdet hovedforfatteren Robert Plomin at «the identification of specific genes will revolutionize behavioral genetics» og at den kommende genforskningen ville produsere udiskutable bevis for atferdsgenetikken sentrale tese – «indisputable evidence of genetic influence» (R. Plomin et al., 1997:88). En annen sentral atferdsgenetiker regnet med at atferdsgenetikken ville bli *frikjent* («vindicated») fra kritikernes anklager når den kommende genforskningen ville påvise «the actual causal consequences of actual genes» (Turkheimer, 2000).

Men den nye genforskningen har nok heller styrket tvilen på atferdsgenetikken. Forskningen har jo ikke funnet noen genvarianter som gir «indisputable evidence» for genenes rolle for normalvariasjonen i psykologiske egenskaper og sosial atferd. Dette fraværet er tydelig i siste utgave av Plomin et al.'s lærebok (2013). Riktignok vises det til enkeltfunn om SNPer og genvarianter som skal ha (som regel et svakt) samband til noen psykologiske utfall. Men det anføres også at slike funn sjelden er blitt bekreftet – se

avsnittene om intelligens (s.207), schizofreni (s.240), depresjon (s.247) og personlighet (s.294). For atferdsgenetikken er «the missing heritability» utvilsomt et tankekors.

Tolkninger

Hvordan skal funnene fortolkes? I det internasjonale genforskermiljøet er det en intens debatt om dette spørsmålet. Bare i 2013 ble over 200 studier som refererer til «missing heritability» registrert i tidsskriftsdatabasen ISI Web of Science. Kritikerne av heritabilitetsstudiene mener selvsagt at funnene bekrefter det de alltid har hevdet: De metodiske manglene ved tvilling- og adopsjonsstudier har gitt sterkt overdrevne estimater (eg. Chaufan & Joseph, 2013). Dette kompletteres av resonnementer à la Darwin (Le Fanu, 2010). Spesielle gener kan i teorien gi store utslag, men om genvarianter som gir forhøyet sykdomsrisiko eller svekket mental funksjon dukker opp i befolkningen, vil de neppe overleve over tid – de vil *selekteres* vekk. Darwins «naturlige seleksjon» handler jo nettopp om hvordan medfødte egenskaper som skiller seg tydelig ut når det gjelder reproduktiv suksess, vil tendensielt forsvinne eller bli dominerende. Gener med markante sykdomseffekter vil derfor stort sett være sjeldenheter, og dette kan forklare hvorfor den generelle genetiske variasjonen har marginal sammenheng med individuelle forskjeller i vanlige folkesykdommer og typiske kvantitative trekk.

Kritikernes versjon er uakseptabel for mange genforskere, og andre tolkninger er foreslått. Noen antar at genvarianter som faktisk gjør en forskjell, er så sjeldne at de ikke oppdages i GWAS-studier, siden denne metodikken først og fremst fanger inn de vanlige SNPene. Vil mer leting tilføre noe nytt? Neppe, mener noen: «If there were a gene of large effect, of medium effect, or greater-than-tiny effect, for schizophrenia we would have found it by now» (Turkheimer, 2011). Men kanskje *måten* genetisk variasjon har vært målt på, har vært utilstrekkelig? Muligens er SNPene ikke bra nok indikatorer på genetisk ulikhet. Genomet inneholder strukturelle varianter som fortsatt er lite kartlagt (Charney, 2012; Manolio, 2013). Et sterkere fokus på «non-coding regions» i genomet er dessuten på vei. Genene, slik de vanligvis defineres, finnes i de delene av genomet som koder for proteiner, men mesteparten av genomet er utenom genene, og kanskje løsninger finnes i de ikke-kodende delene av genomet? Så langt ser det likevel ikke ut som om andre måter for å måle forskjellene mellom individenes DNA vil oppklare «the missing heritability».

Et annet tema er om de (eventuelle) genetiske effektene egentlig kan avsløres med de vanlige additive modellene. Genetiske effekter kan skyldes interaktive strukturer der kombinasjoner gir sterkere utslag enn summen av enkelteffektene. Genvarianter (og grupper av genvarianter) kan interagere med andre genvarianter (såkalt *epistasis*), og interaksjonen

mellom genetiske varianter og miljøeffekter kan gjøre utslaget. Kompleksiteten i å finne ut av slike interaksjonseffekter er åpenbar – hundretusener av genvarianter og et ukjent antall miljødeterminanter, med utallige mulige kombinasjoner. Foreløpig gir studier liten støtte til at vanlige sykdommer kan predikeres bedre om interaksjoner inkluderes (Aschard et al., 2012).

I stedet for å måle genene på en annen måte, kan en kanskje beregne effekten av dem på en annen måte? Stort sett har vanlige regresjonsmodeller vært anvendt, med SNPene (eller additive indekser av dem) som prediktorvariable. I seinere år har en ny statistisk teknikk blitt tatt i bruk, kalt «Genomewide Complex-Trait Analysis» – GCTA (Robert Plomin et al., 2013:90-91; R. Plomin et al., 2013; Visscher, Yang, & Goddard, 2010). Teknikken bruker samme type data som GWAS-studiene, dvs. informasjon om opptil 2-3 millioner SNPer. Enkelt forklart innebærer teknikken at en først beregner graden av genetisk likhet mellom alle individ-par i et utvalg, ut fra *alle* individenes SNPer. Deretter utformes et heritabilitetsanslag som reflekterer om individ-par som ligner hverandre genetisk, også ligner hverandre i egenskaper som høyde, IQ, osv. Mens de sedvanlige regresjonsmodellene sjelden forklarte mer enn noen få prosent av variansen i de studerte egenskapene, gir GCTA-teknikken ofte en betydelig forklart varians. For eksempel har teknikken «forklart» omkring 40 prosent av forskjellene i høyde (Yang & Co-Workers, 2010) og 35 prosent for generell intelligens (R. Plomin et al., 2013). I andre tilfelle gir teknikken lite – den «forklarte» bare seks prosent for den psykologiske egenskapen utadvendthet (Robert Plomin et al., 2013:294) og praktisk talt ingen ting for barns atferdsproblemer (Trzaskowski, Dale, & Plomin, 2013), til tross for at heritabiliteten for de to siste egenskapene, beregnet i tvillingstudier, også er høy.

Er GCTA en løsning på (noe av) «the missing heritability»? Tvil er reist om de statistiske forutsetningene teknikken bygger på (Golan & Rosset, 2011). Noen hevder funnene er spuriøse og skyldes geografisk og sosial lagdeling (Charney, 2013). Det er alltid geografiske forskjeller i genfrekvenser, og siden mange egenskaper reflekterer geografiske områders kultur, økonomi, historie, osv., vil genetiske profiler og individuelle egenskaper lett bli statistisk relatert av *sosiale*, ikke genetiske, årsaker. Uansett om disse innvendingene holder stikk, er det klart at om målsettingen er å oppdage genetiske varianter med prediktiv og praktisk verdi, er GCTA uegnet. Teknikken inkluderer et nær sagt ubegrenset antall SNPer (deriblant mange som faktisk *ikke* er målt) som hver for seg har knapt registrerbare effekter, og den *identifiserer* ikke genetiske varianter eller deler av genomet som kunne danne utgangspunktet for studier av genenes kausale rolle (Turkheimer, 2011). Selv om teknikken tilsynelatende kan tette igjen noe av «the missing heritability», gir den ikke noe bidrag til studiet av genenes eventuelle rolle for å «produsere» menneskelige egenskaper.

En epigenetisk fortolkning

Kan den raskt framvoksende *epigenetiske* forskningen gi en tolkning? Epigenetikk dreier seg om de komplekse biokjemiske prosessene i cellene som regulerer hvordan gener blir «skrudd av eller på» – blir gjort virksomme eller uvirksomme. Et naivt spørsmål kan introdusere temaet: Hva betyr mennesket DNA «i seg selv» når cellene i hjernen, musklene og leveren er så forskjellige, til tross for at alle disse cellene jo faktisk skal ha *samme* DNA i cellekjernen? «Noe» må åpenbart påvirke hva DNA «gjør»!

Epigenetikken studerer slike fenomener. Uttrykket *epigenom* refererer til individets biokjemiske reguleringsystemer som innvirker på genenes aktivitet. Et viktig funn er at den epigenetiske reguleringen kan påvirkes av *miljøet* (Ho, 2013; Jablonka, 2013). Hvordan det skjer, er et tema for forskningen: «Environmental epigenetic research tracks mechanisms by which social forces ... become molecularly embodied, affect gene expression, and induce durable changes in behavior and health» (Landecker & Panofsky, 2013:333). Tesen, som mer og mer er blir understøttet av empiriske funn, er altså at epigenetiske føringer for genenes «uttrykk» (hvordan genene fungerer og hva de bidrar til) kan etablere seg i organismen som et resultat av fysiske og sosiale omgivelser. Individets DNA, med sine nukleotidkjeder, trenger ikke å være avgjørende – det som også teller er hvordan individets livsomstendigheter «setter seg» i genenes funksjonsmåte og viser seg i individets egenskaper og karakteristika.

Epigenetiske effekter kan oppstå i løpet av individets livsløp og bidra til varige endringer i organismen. De er «arvbare» – epigenetiske effekter ervervet i et livsløp «has been found to be heritable...enabling the biological inheritance of traits with no changes to the DNA sequence» (Charney, 2012:2; se også Davey Smith, 2011:547-548). Dette kan innebære at når nye celler erstatter gamle i en organisme, overtar de nye cellene den epigenetiske reguleringen som hadde blitt utviklet hos «moder-cellene». Men mange studier tyder også på at slike epigenetiske effekter kan «arves» over generasjoner. I følge en norsk biolog er det nå «hevet over tvil at fenotypiske erfaringer og biologisk kunnskap overføres fra generasjon til generasjon også utenom genomet» (Lindholm, 2012:115). Dette innebærer at barnet ikke bare overtar foreldrenes DNA-sekvenser (i barnets egne, unike, kombinasjon). Også foreldrenes epigenom kan «arves», og dette kan innebære at miljøbetingelser i én generasjon påvirker den biokjemiske reguleringen av organismens gener i neste slektsledd.

Om heritabilitetsanslagene til tvilling- og adopsjonstudiene har en viss validitet, til tross for de metodiske vanskene, kan det følgelig ha en epigenetisk fortolkning. Variasjonene mellom individenes DNA forklarer lite, men heritabilitetsanslagene kan, i teorien, reflektere –

ikke genomets DNA-sekvenser i seg selv, men at (deler av) foreldrenes *epigenom* finnes hos avkommet (Jablonka, 2013:80). Men i så fall må heritabilitetsanslagene *omfortolkes*. De vil, i hvert fall delvis, reflektere effekter av omstendighetene som forrige generasjon levde under. I den epigenetiske fortolkningen vil heritabilitetsanslagene faktisk reflektere, mer eller mindre, miljøet – hva «ytre» påvirkninger, sosiale omgivelser mv. har betydd.

Sluttord: Mot et paradigmeskifte?

Den nye genforskningen er uten tvil et betydningsfullt vitenskapelig gjennombrudd, men den har også generert turbulens i genforskermiljøene. Det er derfor ikke overraskende at debatter om et *paradigmeskifte* vokser fram. Med henvisninger til Kuhns skjemaer for hvordan vitenskapelige revolusjoner finner sted, drøfter Charney (2012) hvordan en rekke funn fra den nye genforskningen bryter med grunnleggende «sannheter» og «dogmer» i det eksisterende genetiske paradigmaet. Dette kan lede til et endret paradigme – en *postgenomisk* forståelse.

En etablert «sannhet» har for eksempel vært at et individs DNA (med noen unntak, for eksempel mutasjoner ved kreft) blir endelig etablert ved unnfangelsen, at det forblir uendret gjennom livsløpet, og at individets DNA er identisk i så godt som alle individets celler. Den detaljerte kartleggingen av individers DNA har funnet mange avvik fra dette. Individets DNA er ikke statisk, men dynamisk. Det kan forandre seg i fosterfasen, er forskjellige i ulike celler og kan endres over tid. Som en vitenskapsreporter i New York Times skriver: «.. scientists are finding that it's quite common for an individual to have multiple genomes..... The variation in the genomes found in a single person is too large to be ignored» (Zimmer, 2013).

Tradisjonell genetik har videre antatt at DNA-sekvensene som avkommet overtar fra opphavet er den *eneste* biologiske kilden til at avkommet får medfødte tilbøyeligheter til å ligne opphavets egenskaper. Som vist over, bestrides dette av den ekspanderende epigenetiske forskningen som også er et produkt av den nye genforskningen. *Epigenomet* gir en ny forståelse av hvordan organismer utvikler seg og av grunnene til at likhet mellom opphav og avkom oppstår, og i denne forståelsen spiller miljø og erfaringer en viktig rolle.

Innbakt i det tradisjonelle genetiske paradigmaet er en antakelse om *genetisk reduksjonisme*. Menneskets DNA ses som det mest basiske, det er «livets molekyl», «livets strekkode», «oppskriftsboken på livet», som alt i siste instans kan tilbakeføres til (jfr. Nickelsen, 2013). Mot dette innebærer den postgenomiske synsvinkelen at levende organismer er «characterized by extreme complexity, variability, multilevel reciprocal interactionism, and stochasticity as an inherent property of biological systems» (Charney, 2012:2; se også Lindholm, 2012:71-75). Individene må altså forstås som biologiske systemer

som består av ulike nivåer – DNA, celler, organer, individet som helhet, og endog miljøet. «Høyere» og mer komplekse nivåer kan ikke reduseres til individets DNA. Organismen utvikler seg i en gjensidig interaksjon mellom de ulike nivåene. «Årsakspilene» går ikke bare fra DNA til organismen, men også fra individets miljøbetingelser til genene selv, og i hvert fall til genes funksjonsmåter. Dessuten er stokastiske prosesser i sving, altså tilfeldighetens luner som genererer variasjon på mer eller mindre uforklarlige måter (Davey Smith, 2011).

Sagt annerledes: Menneskets DNA fratras sin privilegerte status i forståelsen av hva mennesket *er*. Ideen om “[T]he primacy of the gene as the causal foundation of life phenomena and the vehicle of heredity” (Landecker & Panofsky, 2013:336) holder ikke stikk.

Interessant nok er dette omtalt som en *miljøvending* i biologien – «an environmental turn in life sciences» (Landecker & Panofsky, 2013:334). Det kan være en nyttig påminning for de som mener at samfunnsvitenskapenes «feil» er at de i utilstrekkelig grad har latt seg rive med av den «biologiske vendingen». Den nye genforskningen peker jo faktisk i en annen retning. Menneskets egenskaper korresponderer nok med biologiske prosesser, men i hvor stor grad disse biologiske prosessene er «genetisk styrt» (slik noen atferds-genetikere vil ha det til), er det satt store spørsmålstejn ved. Menneskelige trekk oppstår fra en langt mer komplisert interaksjon med sosiale og historiske omstendigheter, og *utgangspunktet* for interaksjonene er kanskje omgivelser og miljø vel så mye som menneskets gener.

Det postgenomiske paradigme er nok fortsatt uferdig, og hvor den nye genforskningen til slutt vil bringe oss, er neppe avklart. Men det ironiske resultatet av den nye genforskningen er at genetiske determinanter *ikke* er blitt sterkere etablert som kilden til menneskelige fenomener generelt og psykologiske og sosiale trekk spesielt. Tvert om. Paradoksalt nok har den nye genforskningen ført til forståelsesmåter som nedtoner betydningen av gener og oppgraderer viktigheten av miljø og omgivelser for menneskets egenskaper og atferd.

Referanser

- Altshuler, D., Brooks, L. D., Chakravarti, A., Collins, F. S., Daly, M. J., Donnelly, P., & Consortium, I. H. (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature*, *437*(7063), 1299-1320.
- Aschard, H., Chen, J. B., Cornelis, M. C., Chibnik, L. B., Karlson, E. W., & Kraft, P. (2012). Inclusion of Gene-Gene and Gene-Environment Interactions Unlikely to Dramatically Improve Risk Prediction for Complex Diseases. *American Journal of Human Genetics*, *90*(6), 962-972. doi: DOI 10.1016/j.ajhg.2012.04.017
- Basson, J., Simino, J., & Rao, D. C. (2012). Between Candidate Genes and Whole Genomes: Time for Alternative Approaches in Blood Pressure Genetics. *Current Hypertension Reports*, *14*(1), 46-61. doi: DOI 10.1007/s11906-011-0241-8
- Butcher, L. M., Davis, O. S. P., Craig, I. W., & Plomin, R. (2008). Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain and Behavior*, *7*(4), 435-446. doi: DOI 10.1111/j.1601-183X.2007.00368.x
- Chabris, C. F., Hebert, B. M., Benjamin, D. J., Beauchamp, J., Cesarini, D., van der Loos, M., . . . Laibson, D. (2012). Most Reported Genetic Associations With General Intelligence Are Probably False Positives. *Psychological Science*, *23*(11), 1314-1323. doi: Doi 10.1177/0956797611435528
- Charney, E. (2012). Behavior genetics and postgenomics. *Behavioral and Brain Sciences*, *35*(5), 331-358. doi: Doi 10.1017/S0140525x11002226
- Charney, E. (2013). *Still chasing ghosts: A new genetic methodology will not find the 'missing heritability'*, <http://www.independentsciencenews.org/health/still-chasing-ghosts-a-new-genetic-methodology-will-not-find-the-missing-heritability/>, avlest 4.november 2013.
- Chaufan, C., & Joseph, J. (2013). The 'missing heritability' of common disorders: should health researchers care? *International Journal of Health Services*, *43*(2), 281-303.
- Davey Smith, G. (2011). Epidemiology, epigenetics and the 'Gloomy Prospect': embracing randomness in population health research and practice. *International Journal of Epidemiology*, *40*(3), 537-562. doi: Doi 10.1093/ije/Dyr117
- Davies, G., & Co-Workers. (2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Molecular Psychiatry*, *16*(10), 996-1005. doi: Doi 10.1038/Mp.2011.85
- Derks, E. M., Dolan, C. V., & Boomsma, D. I. (2006). A test of the equal environment assumption (EEA) in multivariate twin studies. *Twin Research and Human Genetics*, *9*(3), 403-411. doi: Doi 10.1375/183242706777591290
- FHI. (2001). *Tvillinger er magiske. TVILLINGundersøkelsen. Nyhetsbrev 1-2001. Folkehelse*, <http://www.fhi.no/dav/AC546785CADD480A8EFCCAAFA5B004B1.pdf>, avlest 1.februar 2014.
- Flynn, J. R. (2009). *What is intelligence?*. Cambridge, New York, etc.: Cambridge University Press.
- Fosse, R. (2009). Ingen gener for psykoser. *Tidsskrift for norsk psykologforening*, *46*(6), 596-600.
- Fosse, R. (2013). Psykoseforståelse: et kritisk blikk på tvillingstudier. *Tidsskrift for norsk psykologforening*, *50*(11), 1089-1095.
- Fowler, J. H., Baker, L. A., & Dawes, C. T. (2008). Genetic variation in political participation. *American Political Science Review*, *102*(2), 233-248. doi: Doi 10.1017/S0003055408080209
- Frazer, K. A., & Co-Workers. (2007). A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*, *449*(7164), 851-861. doi: Doi 10.1038/Nature06258
- Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., & Liu, C. Y. (2011). After GWAS: Searching for Genetic Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *168*(3), 253-256. doi: DOI 10.1176/appi.ajp.2010.10091340
- Golan, D., & Rosset, S. (2011). Accurate estimation of heritability in genome wide studies using random effects models. *Bioinformatics*, *27*(13), 1317-1323. doi: DOI 10.1093/bioinformatics/btr219

- Goldstein, D. B. (2009). Common Genetic Variation and Human Traits. *New England Journal of Medicine*, 360(17), 1696-1698. doi: Doi 10.1056/Nejmp0806284
- Gould, S. J. (1997). *The mismeasure of man* (Revised and expanded edition ed.). London: Penguin Books.
- Hindorff, L. A., MacArthur, J., Morales, J., Junkins, H. A., Hall, P. N., Klemm, A. K., & Manolio, T. A. (2014). A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies, www.genome.gov/gwastudies, avlest 31.januar 2014.
- Ho, M.-W. (2013). Nurturing nature. How parental care changes genes. In S. Krimsky & J. Gruber (Eds.), *Genetic explanations. Sense and nonsense* (pp. 256-269). Cambridge, Mass., and London: Harvard University Press.
- Horwitz, A. V., Videon, T. M., Schmitz, M. F., & Davis, D. (2003). Rethinking twins and environments: Possible social sources for assumed genetic influences in twin research. *Journal of Health and Social Behavior*, 44(2), 111-129. doi: Doi 10.2307/1519802
- Ioannidis, J. P., & Panagiotou, O. A. (2011). Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA*, 305(21), 2200-2210. doi: 10.1001/jama.2011.713
- Jablonka, E. (2013). Some problems with genetic horoscopes. In J. Krimsky & J. Gruber (Eds.), *Genetic explanations. Sense and nonsense* (pp. 71-80). Cambridge, Mass., and London: Harvard University Press.
- Jones, D. (2013). The prospects of personalized medicine. In S. Krimsky & J. Gruber (Eds.), *Genetic explanations. Sense and nonsense* (pp. 147-170). Cambridge, Mass., and London: Harvard University Press.
- Joseph, J., & Ratner, C. (2013). The fruitless search for genes in psychiatry and psychology: Time to reexamine a paradigm. In S. Krimsky & J. Gruber (Eds.), *Genetic explanations. Sense and nonsense* (pp. 94-106). Cambridge, Mass., and London: Harvard University Press.
- Kamin, L. J., & Goldberger, A. S. (2002). Twin studies in behavioral research: A skeptical view. *Theoretical Population Biology*, 61(1), 83-95. doi: DOI 10.1006/tpbi.2001.1555
- Landecker, H., & Panofsky, A. (2013). From Social Structure to Gene Regulation, and Back: A Critical Introduction to Environmental Epigenetics for Sociology. *Annual Review of Sociology*, Vol 39, 39, 333-357. doi: DOI 10.1146/annurev-soc-071312-145707
- Lango-Allen, H., & Co-Workers. (2010). Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*, 467(7317), 832-838. doi: Doi 10.1038/Nature09410
- Le Fanu, J. (2010). Is modern genetics a blind alley? Yes. *British Medical Journal*, 340. doi: Artn C1156
Doi 10.1136/Bmj.C1156
- Lindholm, M. (2012). *Evolusjon. Naturens kulturhistorie*. Oslo: Spartacus.
- Lorentzen, T. (2013). Mine innerste hemmeligheter, *Dagbladet Magasinet*, 31.august 2013, side 32.
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*, 456(7218), 18-21. doi: Doi 10.1038/456018a
- Manolio, T. A. (2010). Genomewide Association Studies and Assessment of Risk of Disease. *New England Journal of Medicine*, 363(21), 166-177.
- Manolio, T. A. (2013). Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nature Reviews Genetics*, 14(8), 549-558. doi: Doi 10.1038/Nrg3523
- Martin, N. W., Medland, S. E., Verweij, K. J., Lee, S. H., Nyholt, D. R., Madden, P. A., . . . Martin, N. G. (2011). Educational attainment: a genome wide association study in 9538 Australians. *PLoS One*, 6(6), e20128. doi: 10.1371/journal.pone.0020128
- Mcgue, M., & Lykken, D. T. (1992). Genetic Influence on Risk of Divorce. *Psychological Science*, 3(6), 368-373. doi: DOI 10.1111/j.1467-9280.1992.tb00049.x
- Miller, G., Zhu, G., Wright, M. J., Hansell, N. K., & Martin, N. G. (2012). The Heritability and Genetic Correlates of Mobile Phone Use: A Twin Study of Consumer Behavior. *Twin Research and Human Genetics*, 15(1), 97-106. doi: Doi 10.1375/Twin.15.1.97

- Moum, T. (2007). Atferdsgenetikk. In P. Vaglum & A. Finset (Eds.), *Helse, sykdom og atferd. Innføring i medisinske atferdsfag* (pp. 349-374). Oslo: Cappelen Akademisk Forlag.
- Murray, C. (2000). Deeper into the brain. *National Review, January 24, 2000*.
<http://old.nationalreview.com/24jan00/murray012400.html>, avlest 12. oktober 2013.
- Nickelsen, T. (2013). Livets strekkode (Intervju med R.Aalen). *Forskningsmagasinet Apollon nr. 3/2013*, 15.
- Nisbett, R. E., Aronson, J., Blair, C., Dickens, W., Flynn, J., Halpern, D. F., & Turkheimer, E. (2012). Intelligence: new findings and theoretical developments. *Am Psychol*, 67(2), 130-159. doi: 10.1037/a0026699
- Paynter, N. P., Chasman, D. I., Pare, G., Buring, J. E., Cook, N. R., Miletich, J. P., & Ridker, P. M. (2010). Association Between a Literature-Based Genetic Risk Score and Cardiovascular Events in Women. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 303(7), 631-637.
- Plomin, R., Corley, R., Defries, J. C., & Fulker, D. W. (1990). Individual-Differences in Television Viewing in Early-Childhood - Nature as Well as Nurture. *Psychological Science*, 1(6), 371-377. doi: DOI 10.1111/j.1467-9280.1990.tb00244.x
- Plomin, R., DeFries, J. C., Knopik, V. S., & Neiderhiser, J. M. (2013). *Behavioral genetics. Sixth edition*. New York: Worth Publishers.
- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E., & Rutter, M. (1997). *Behavioral genetics. Third edition* (3rd ed.). New York: Freeman.
- Plomin, R., Haworth, C. M. A., Meaburn, E. L., Price, T. S., Davis, O. S. P., & Control, W. T. C. (2013). Common DNA Markers Can Account for More Than Half of the Genetic Influence on Cognitive Abilities. *Psychological Science*, 24(4), 562-568. doi: Doi 10.1177/0956797612457952
- Rietveld, C. A., & Co-Workers. (2013). GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science*, 340(6139), 1467-1471. doi: 10.1126/science.1235488
- Rutter, M. (2006). *Genes and behavior. Nature-nurture interplay explained*. Oxford: Blackwell Publishing.
- Schmidt, B. (2013). *Genetics and socioeconomic inequalities in health in the era of genome-wide association studies. Manuskript*. Oslo: Høgskolen i Oslo og Akershus, Sosialforsk.
- Smaadal, C. (2013a). Jakter på gener som styrer overvekt. *Forskningsmagasinet Apollon nr. 3/2013*, 28-29.
- Smaadal, C. (2013b). Knytter 100 nye gener til schizofreni og bipolar lidelse. *Forskningsmagasinet Apollon nr. 3/2013*, 32-33.
- Tambos, K. (2002). Genetisk psykiatrisk epidemiologi: Litt om historie og metode og noen eksempler fra angst- og depresjonsstudier. *Norsk epidemiologi*, 12(3), 189-198.
- Trzaskowski, M., Dale, P. S., & Plomin, R. (2013). No Genetic Influence for Childhood Behavior Problems From DNA Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(10), 1048-1056. doi: DOI 10.1016/j.jaac.2013.07.016
- Turkheimer, E. (2000). Three laws of behavior genetics and what they mean. *Current Directions in Psychological Science*, 9(5), 160-164. doi: Doi 10.1111/1467-8721.00084
- Turkheimer, E. (2011). Still Missing. *Research in Human Development*, 8(3-4), 227-241. doi: Doi 10.1080/15427609.2011.625321
- UiB. (2013). Gensidene. Redigert ved Molekylærgenetisk institutt, Universitetet i Bergen.
<http://gensidene.uib.no/start.html>, avlest 25. oktober 2013.
- Uindlien, D. (2005). *Din unike arv. Genetikk og helse*. Oslo: Aschehoug.
- Varmus, H. (2010). Ten Years On -- The Human Genome and Medicine. *New England Journal of Medicine*, 362(21), 2028-2029. doi: Doi 10.1056/Nejme0911933
- Visscher, P. M., Yang, J. A., & Goddard, M. E. (2010). A Commentary on 'Common SNPs Explain a Large Proportion of the Heritability for Human Height' by Yang et al. (2010). *Twin Research and Human Genetics*, 13(6), 517-524. doi: DOI 10.1375/twin.13.6.517

- Wikipedia. (2013). Oppslagsord "Human genome" og "Single-nucleotide polymorphism", på Wikipedia (engelsk), <http://en.wikipedia.org/>, avlest 21. november 2013.
- Yang, J. A., & Co-Workers. (2010). Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet*, 42(7), 565-U131. doi: Doi 10.1038/Ng.608
- Zimmer, C. (2013). DNA Double Take, *New York Times*, September 17, 2013, http://www.nytimes.com/2013/09/17/science/dna-double-take.html?pagewanted=all&tntemail0=y&eml_thmb=1&emc=edit_tnt_20130916&r=2&.

¹ Forfatteren takker en anonym konsulent for gode kommentarer, og Lars Grue og Niklas Jacobsson, NOVA/Senter for velferds- og arbeidslivsforskning, Høgskolen i Oslo og Akershus, for fine tips.

²Clinton-administrasjonen anså genforskningen som et amerikansk prestisjeprosjekt nesten på linje med romfartssatsingen på 1960-tallet. Den politiske interessen kom for øvrig fra mange hold, blant annet fra ytre høyre i USA, for eksempel statsviteren Charles Murray – en nøkkelinformant for TV-serien *Hjernevask*. Murray hevdet at den nye genetikken ville vise at de konservatives grunnsyn var riktig. Egalitarianismen ville bli underminert når forskningen påviste den genetiske basisen for sosial ulikhet og avslørte at "the population below the poverty line [has a] genetic makeup .. significantly different from the .. population above the poverty line" (Murray, 2000). Studiene referert innledningsvis gir åpenbart ingen støtte til Murray. Utdanningsnivået er sterkt relatert til den sosiale lagdelingen, men studiene fant knapt noen genetiske forskjeller mellom utdanningsnivåene.

³ Utvalgsbias kan være et problem i tvillingstudier (Rutter, 2006:45-47). Heritabiliteten vil skyves oppover om de eneggede tvillingene som deltar er mer like enn eneggede tvillingpar som ikke deltar. Et apropos: Med overskriften «Tvillinger er magiske» informeres deltakerne i den norske tvillingundersøkelsen om et av de eneggede tvillingparene som er med. De forteller at de alltid gikk i samme klasse, alltid har hatt samme vennekrets, valgte samme yrke, fant partnere samtidig, dro sammen på bryllupsreise og fikk sitt første barn med 23 timers mellomrom (FHI, 2001). Om denne typen eneggede tvillingpar føler seg spesielt tiltrukket av å delta i tvillingundersøkelser, vil estimatene av heritabilitet utvilsomt bli høye.