

Farmakoepigenetikk:

Samspillet mellom legemidler og epigenetikk

SAMMENDRAG

Epigenetikk er læren om arvelige mekanismer som regulerer aktiviteten til genene i ulike celler og vev som ikke involverer en endring i selve DNA-sekvensen. Om gener er skrudd av eller på er bestemt av epigenetiske merkelapper festet til det enkelte genet. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kortfattet introduksjon til epigenetikk og farmakoepigenetikk. Epigenetiske faktorer antas å være viktige i utviklingen av en rekke sykdommer, som visse kreftformer og utviklingsforstyrrelser i nervesystemet. Det finnes allerede legemidler på markedet som virker via epigenetiske mekanismer ved å påvirke det epigenetiske maskineriet som fester de epigenetiske merkelappene til DNA-et, eller proteiner som DNA-et er kveilet rundt. Spesielt innen kreftmedisin satses det stort på utvikling av legemidler som kan normalisere avvikende genuttrykk via epigenetiske mekanismer. Lite er kjent om legemidler kan gi opphav til bivirkninger via epigenetiske mekanismer.

HOVEDBUDSKAP

Epigenetikk er læren om arvelige mekanismer annet enn selve DNA-molekylet som regulerer om gener er aktive i ulike celler og vev.

Epigenetiske prosesser er sentrale i utviklingen av forskjellige celletyper og i fosterlivet.

I likhet med genetiske forskjeller, så er også epigenetiske forskjeller mellom individer involvert i risiko for utvikling av sykdom.

I de senere år er det kommet flere legemidler på markedet som virker via epigenetiske mekanismer, særlig innen visse kreftformer hvor spesifikke gener er feilregulert.

Lite er kjent om legemidler kan gi opphav til bivirkninger via epigenetiske mekanismer.

Kristina Gervin^{1,2}, Hedvig Nordeng^{1,2}, Ragnhild Eskeland^{1,3},
Ragnhild E. Paulsen^{1,2} og Robert Lyle^{1,4}

1. PharmaTox Endringsmiljø, Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo

2. Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

3. Institutt for biovitenskap, Universitetet i Oslo

4. Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo

E-post: kristina.gervin@farmasi.uio.no

BAKGRUNN

Hva er epigenetikk?

Den moderne definisjonen på epigenetikk er faktorer, annet enn selve DNA, som er arvelige, og som regulerer gener og organiserer pakkingen av DNA inne i cellekjernen. Disse epigenetiske faktorene kan kopieres sammen med DNA når cellene deler seg og overføres til neste celle. «Epi» i epigenetikk kommer fra gresk og betyr «over» eller «på utsiden» og beskriver altså noe som ligger på utsiden av DNA-et og den genetiske koden (1).

DNA-molekylet er cirka 2 meter langt og er kveilet rundt proteiner som kalles histoner for å organiseres riktig og for å få plass i cellekjernen. Epigenetiske faktorer grupperes ofte i to hovedkategorier: **DNA-metylering** og **histonmodifiseringer** (figur 1). I tillegg finnes det andre grupper som mikroRNA, ulike proteinkomplekser som gjenkjenner de epigenetiske faktorene og forskjellige histonprotein varianter. Felles for alle gruppene er at de spiller en nøkkelrolle i reguleringen av aktiviteten til genene og pakking av DNA-et inne i cellekjernen. Hos mennesker skjer DNA-metylering hovedsakelig ved at det festes en kjemisk metylgruppe (CH_3) til basen cytosin (5-metylcytosin) dersom den etterfølgende basen i DNA-sekvensen er guanin, et såkalt CpG-sete. Enzymer kalt metyltransferaser er ansvarlig for å feste metylgruppene på cytosin basen i CpG-setet. Det finnes flere typer metyltransferaser; noen sørger for metylering på nye steder, mens andre er ansvarlig for å vedlikeholde eller kopiere DNA-metyleringen når cellene deler seg. I genomet er ikke CpG-setene tilfeldig fordelt, men ofte overrepresentert i områder nær gener. Slike områder kalles «CpG-øyer» og er generelt ikke metylert i motsetning til andre CpG-seter som ellers er spredt rundt om i genomet. Genene er vanligvis skrudd av dersom CpG-øyene i promoter-

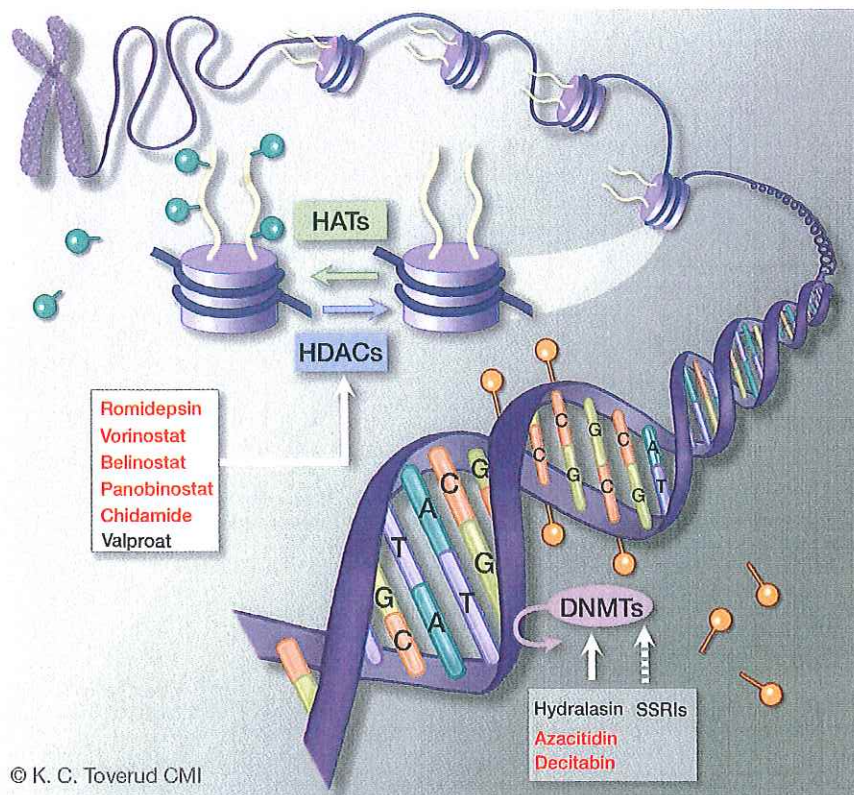
området til genene er metylert, men det finnes unntak. Hvordan DNA-metylering kontrollerer uttrykket til genene er fortsatt uklart, men man antar at metylgruppene blant annet forhindrer at transkripsjonsfaktorer, proteiner nødvendig for å aktivere genene, kan binde seg til promoterområdet (2). En annen epigenetisk modifisering av cytosin er 5-hydroksymetylcytosin, som hovedsakelig finnes i hjernen, sentralnervesystemet og stamceller (3). 5-hydroksymetylcytosin er involvert i normal fosterutvikling og celledifferensiering, og globale endringer av 5-hydroksymetylcytosin er involvert i sykdom (spesielt kreft) (4).

Histonproteinene som DNA-et er kveilet rundt, er også gjenstand for et stort antall epigenetiske modifiseringer (figur 1). Histonene har haler som kan bli modifisert via ulike kombinasjoner av metylering og acetylering. Acetylering fører vanligvis til at pakkingen av DNA blir løsere og at genene dermed blir tilgjengelig for avlesning og uttrykkes (5). Metylering og deacetylering av histonhalene gir derimot vanligvis en tett pakking av DNA rundt histonene, noe som igjen kan bidra til å motvirke uttrykket av gener. Kombinasjoner og samspillet mellom ulike epigenetiske modifiseringer påvirker sannsynligvis uttrykket av gener forskjellig (5).

Oppsummert beskriver epigenetikk hvilke faktorer som påvirker om genene er skrudd av eller på, tidspunkt for, og i hvilken grad genene leses av i en celle. Dette er resultatet av et komplekst og næye koordinert samspill mellom alle de epigenetiske mekanismene. For lesere som ønsker mer inngående informasjon om epigenetikk og epigenetiske mekanismer henvises det til oversiktsartikler (6–8).

Cellene i kroppen har like gener, men er likevel veldig ulike

Alle kjerneholdige celler i kroppen har samme



Figur 1. Epigenetiske mekanismer og farmakoepigenetikk.

DNA-metylering: Metylgrupper (oransje) festet på basen cytosin etterfulgt av basen guanin (CpG) er involvert i reguleringen av genuttrykk. **Histonmodifiseringer:** Histonproteinene som DNA-molekylet er kvellet rundt er gjenstand for et stort antall epigenetiske modifiseringer (grønne). En kombinasjon av ulike molekyler (acetyl- eller metylgrupper) kan festes til halen som stikker ut fra histonene. Flere kreftmedisiner (rød tekst) er spesielt utviklet for å påvirke nøkkelenzymer (HDACs og DNMTs) i det epigenetiske maskineriet, men legemidler kan også ha epigenetiske bivirkninger (sort tekst). Illustrasjon: Kari C. Toverud

DNA er arvestoffet vårt og består av to DNA-tråder som er tvunnet rundt hverandre og danner en dobbel heliks inni cellekjernen. Trådene er bygget opp av fire byggeklosser eller nukleotider, der hvert nukleotid er satt sammen av et sukkermolekyl, en fosfatgruppe og en base: tymin (T), adenin (A), cytosin (C) og guanin (G). Hele arvematerialet (genomet) er delt opp i ulike kromosomer, og i mennesket er genomet organisert i 23 kromosompar der vi har arvet ett fra mor og ett fra far. Menneskets genom består av om lag 22 000 gener som koder for proteiner, og andre molekyler som er nødvendig for cellenes funksjon. Hos mennesket utgjør genene cirka 1–2 % av den totale DNA-sekvensen. Hos et individ inneholder alle cellene i kroppen den samme DNA-sekvensen, mens den varierer mellom individer. Disse genetiske forskjellene mellom mennesker er en viktig medvirkende årsak til forskjellig utseende, egenskaper og utvikling av en rekke sykdommer. Enkelte egenskaper som for eksempel farge på hår og øyne oppfattes som helt klart genetisk bestemt.

Ramme 1. DNA og gener.

DNA, men likevel er cellene veldig forskjellige. De både ser ulike ut og har spesialiserte oppgaver og funksjoner i kroppen vår. Hvordan er dette mulig? Dette er først og fremst et resultat av at ulike gener er skrudd av og på i de ulike celletypene. Selv om cellene altså har nøyaktig den samme DNA-sekvensen, så uttrykker ulike celletyper (for eksempel leverceller og hjerteceller) forskjellige gener. Enkelt forklart så er «levergenene» skrudd på i levercellene og «hjertegenene» er skrudd på i hjertecellene, og dette er fordi disse cellene er regulert av ulike epigenetiske faktorer. Det såkalte epigenomet, eller summen av alle epigenetiske faktorer i en celle, varierer fra celletype til celletype, men også mellom ulike utviklingsstadier som cellene gjennomgår. Den viktigste tiden for etableringen av epigenetiske faktorer er i livets første fase under fosterutviklingen. Den største bølgen av epigenetiske forandringer skjer under utviklingen fra embryo til menneske. For de fleste gener skjer en total epigenetisk omprogrammering umiddelbart etter befruktning av eggcellen slik at man starter med et «nøytralt» utgangspunkt før cellene differensieres og spesialiseres i takt

med utviklingen av fosteret. Denne prosessen involverer kontrollerte epigenetiske prosesser der gener blir skrudd av eller på. I første omgang er dette regulert av interne signaler i cellene eller nærliggende celler, og hvert signal aktiverer eller inaktiverer gener etter hvert som cellene utvikler seg til ferdig spesialiserte celler. Hundrevis av forskjellige spesialiserte celler utvikles, hver med et unikt sett av epigenetiske faktorer og genprogram (9).

Miljøet kan påvirke epigenetiske modifiseringer

Hvilke faktorer er det som påvirker epigenomet? Vi utsettes daglig for en lang rekke miljøfaktorer som potensielt kan påvirke oss ved å endre epigenetiske faktorer og dermed hvilke gener som uttrykkes. I kroppen går det en kontinuerlig strøm av informasjon mellom cellene og miljøet rundt. Dette kan være hormoner, vekstfaktorer og elektriske nerveimpulser som kroppen produserer selv, men også eksterne faktorer som legemidler, næringsstoffer, miljøgifter (10), stress (11), røyking (12), trening (13) og diett (14) kan påvirke hvordan kroppen responderer og fungerer, og er vist å invol-

vere epigenetiske forandringer. I motsetning til den genetiske koden som vi er født med, så er epigenetiske faktorer potensielt reversible. Det er nettopp dette som gjør cellene i stand til å respondere på endringer i miljøet.

I likhet med genetiske forskjeller mellom individer så er også epigenetiske forskjeller assosiert med blant annet en lang rekke sykdommer som er assosiert med unormalt genuttrykk, for eksempel ulike typer kreft (15) og utviklingsforstyrrelser i nervesystemet (16, 17). Forskningen på dette området er foreløpig på et tidlig stadium og man vet lite om mekanismene for hvordan miljøet påvirker epigenetiske faktorer som fører til sykdomsutvikling.

FARMAKOEPIGENETIKK

Epigenetiske variasjoner kan påvirke farmakokinetikk og -dynamikk

Sekvensvarianter i gener som koder for enzymer involvert i legemiddelmetabolisme er kjent å påvirke effekten av legemidler mellom personer. Uttrykket av gener involvert i transport, absorpsjon, distribusjon, metabolisme av legemidler og reseptorer som legemidler virker via reguleres av epigenetiske mekanis-

Tabell 1. Legemidler som virker via epigenetiske mekanismer

GRUPPE	VIRKESTOFF	PREPARATNAVN	VIRKNING	INDIKASJON
DNA-metyltransferase (DNMTs)-hemmere	Azacitidin*	Vidaza	Antimetabolitt. Inkorporering i DNA fører til inaktivering av DNA-metyltransferaser og hypometylering av DNA. Denne hypometyleringen kan igjen resultere i reaktivering av unormalt metylerte gener og restitusjon av krefthemmende funksjoner i kreftceller.	Myelodysplastiske syndromer (MDS) Kronisk myelomonocytisk leukemi (KMML). Akutt myelogen leukemi (AML)
	Decitabin*	Dacogen	Antimetabolitt. Cytidin deoksynukleosid-analog som hemmer DNA-metyltransferaser, noe som gir hypometylering av DNA som kan medføre reaktivering av tumorsuppressorgener, induksjon av celledifferensiering eller celledød, etterfulgt av programmert celledød.	Behandling av voksne med nydiagnostisert akutt myeloid leukemi (AML)
Histondeacetylase (HDACs)-hemmere	Romidepsin	Istodax	HDAC-hemmere katalyserer fjerning av acetylgrupper fra acetylt lysin i histonproteiner og medfører modulering av genekspresjon.	Kutant T-celle lymfom (CTCL) Perifert T-celle lymfom (PTCL)
	Vorinostat	Zolinza		Kutant T-celle lymfom (CTCL)
	Belinostat	Beleodaq		Perifert T-celle lymfom
	Panobinostat*	Farydak		Myelomatose
	Chidamide	Epidaza		Perifert T-celle lymfom

Alle legemidlene er godkjent av Food and Drug Administration (FDA). Legemidlene som er markert med * har markedsføringsstillatelse i Norge per mai 2017.

mer, og epigenetiske forskjeller kan påvirke effekten til legemidler (18, 19). Studier har blant annet vist at forskjeller i DNA-metylering påvirker uttrykket av cytokrom P450 (CYP)-gener. Dette gjelder for eksempel forskjeller i DNA-metylering av *CYP1A1* hos røykere, *CYP2E1* hos parkinsonpasienter og *CYP1B1* hos personer med prostatakreft (20, 21). Slike epigenetiske forskjeller vil kunne resultere i individuelle forskjeller i legemiddeleffekt og bivirkninger. Det er usikkert hvor stor klinisk betydning epigenetisk variasjon har i forhold til sekvensvarianter i CYP-gener. Forskning på dette området er foreløpig på et tidlig stadium, men økt forståelse for hvordan CYP-genene reguleres vil være viktig i utvikling og bruk av trygge og effektive legemidler. Særlig innen personilpasset medisin kan man tenke seg at slik kunnskap kan være nyttig.

Legemidler som virker via epigenetiske mekanismer (kreftmedisin)

En viktig del av farmakoepigenetikken er utvikling av legemidler som virker via epigenetiske mekanismer, spesielt innen kreftmedisin. Kreftceller viser ofte store

Av etiske grunner inkluderes ikke gravide kvinner i randomiserte kliniske utprøvinger, og legemidler markedsføres uten tilstrekkelig kunnskap om sikkerheten ved bruken i svangerskapet. Epidemiologiske studier har vist en assosiasjon mellom mors bruk av legemidler i svangerskapet og nevrouviklingsforstyrrelser, for eksempel ADHD (31–36). Fosterutviklingen er en kritisk fase i livet der epigenomet er spesielt sårbar for påvirkning av legemidler. Det forskes nå på hvorvidt det er en sammenheng mellom mors bruk av legemidler og langvarige epigenetiske forandringer hos barna. I 2015 ble **PharmaTox** etablert som et strategisk forskningsinitiativ mellom farmasøyer, biologer, genetikere, statistikere og bioinformatikere ved Det matematisk-naturvitenskapelige

fakultetet ved Universitetet i Oslo for å studere nevrotoksisitet av legemidler (www.mn.uio.no/farmasi/english/research/groups/pharmatox/). Et av fokusområdene i PharmaTox er studier av epigenetiske legemiddelbivirkninger (figur 2). I en studie avdekket forskerne en sammenheng mellom langvarig bruk av paracetamol og forskjeller i DNA-metylering i navlestrengsblod hos barn med ADHD (37). Det arbeides videre med å etablere en modell for å studere effekten av paracetamol og andre legemidlers påvirkning på differensieringen av humane stamceller til nerveceller. Denne forskningene vil være med på å endre hvordan vi forstår virkning av legemidler på tidlig hjerneutvikling i mennesket.

Ramme 2. Kan eksponering for legemidler i fosterlivet gi opphav til epigenetiske endringer som påvirker nevrouviklingen?

Tabell 2. Eksempler på legemidler med epigenetiske bivirkninger (17).

LEGEMIDDEL	MÅL	EPIGENETISK UTFALL	INDIKASJON
Valproat	HDACs	Hyperacetylering av histon H3 og H4	Epilepsi, bipolare lidelser, diabetisk nevropati
Opioder	μ -opioidreseptor	DNA-hypermetylering og redusert uttrykk av histon metyltransferaser	Smerte
Anandamid	Cannabinoid reseptor type 1/2	DNA-hypermetylering	Aids, MS
Escitalopram	Serotonin reopptak	Redusert uttrykk av DNMTs	Depresjon
Fluoksetin		Induserer binding av metylbindende proteiner	
Gemcitabin	DNA-reparasjonsmaskineriet	DNA-hypermetylering	Kreft
Imatinib	Tyrosinkinaser	DNA-hypermetylering	Leukemi
Tamoksifen	Østrogenreseptor	Hypermetylering	Brystkreft
Hydralazin	Ca ²⁺ -balansen i vaskulær glatt muskulatur	Hypometylering via interaksjon med DNMTs	Hypertensjon

Forkortelser: DNMT, DNA-metyltransferase; HDAC, histon deacetylaser; MS, multippel sklerose.



Figur 2. PharmaTox.

Under fosterutviklingen er epigenomet spesielt sårbart for påvirkning av legemidler. I PharmaTox forskes det blant annet på hvorvidt det er en sammenheng mellom mors bruk av legemidler og epigenetiske forandringer hos barn som har utviklingsforstyrrelser, for eksempel ADHD. Illustrasjon: Kristina Gervin

globale forskjeller i DNA-metylering og histonmodifiseringer sammenliknet med normale celler fra samme vev. Som nevnt er epigenetiske faktorer potensielt reversible, og nettopp på grunn av dette har det vært mye fokus på utvikling av legemidler som kan påvirke eller gjenopprette et normalt epigenetisk landskap i kreftceller. Disse har blitt utviklet for å påvirke enzymer som inngår i det epigenetiske maskineriet. Dette er for eksempel DNA-metyltransferaser (DNMTs) som katalyserer metylering av DNA, og histon deacetylaser (HDACs) eller histon acetyltransferaser (HATs) som fjerner eller fester acetylgrupper på histonproteinene som DNA-tråden er kveilet rundt. Det finnes i dag flere godkjente legemidler som virker ved å regulere disse enzymene, og flere legemidler er under utvikling (figur 1, tabell 1) (22,23).

Epigenetiske bivirkninger av legemidler

I tillegg til tradisjonelle farmakologiske virkningsmekanismer viser det seg at flere vanlige legemidler kan gi opphav til epigenetiske forandringer (figur 1, tabell 2). Disse effektene skjer primært via direkte interaksjoner med enzymer i det epigenetiske maskineriet, eller indirekte ved å påvirke DNA-reparasjonsmekanismer eller epigenetiske signalveier. Det er estimert at så mye som 5 % av alle legemidler potensielt kan påvirke aktiviteten til HATs eller HDACs (24). Eksempler på slike legemidler er valproat (25), som

i tillegg til å blokkere natriumkanaler også hemmer HDACs via direkte interaksjon med HDAC-proteiner. Andre eksempler er opioider (26) og cannabinoider (27) som er vist å være involvert i DNA-hypermetylering indirekte via nedstrøms signalveier, og anti-depressiva (*escitalopram* (28) og *fluoksetin* (29)) som påvirker gennuttrykket av DNMTs, eller rekruttering av HDAC-proteiner.

En hypotese er at langvarig bruk av legemidler fører til endring i epigenetiske modifikasjoner i cellene der legemidlene virker. Dersom slike endringer er langvarige, så kan dette i teorien medføre at effekten av legemidlene kan vedvare etter endt bruk (30). Slike tilfeller vil kunne ha store konsekvenser for den moderne medisinen og den tradisjonelle forståelsen av farmakologi.

KONKLUSJON

I likhet med genetiske forskjeller så antas det at epigenetiske forskjeller mellom individer også påvirker farmakokinetikk og -dynamikk til legemidler. Epigenetiske variasjoner på gener som koder for legemiddelmetaboliserende enzymer vil for eksempel kunne påvirke uttrykket og effektiviteten til disse enzymene. Det finnes flere godkjente legemidler på markedet som er spesielt utviklet for å virke via epigenetiske mekanismer, og enda flere er under utprøving. I tillegg til tradisjonelle farmakologiske virkningsmekanismer er flere legemidler vist å ha epigenetiske bivirkninger, primært via direkte interaksjon med nøkkelenzymer i det epigenetiske maskineriet. Forståelse av legemidlers effekt på epigenetiske mekanismer vil kunne bidra til tryggere rådgivning og legemiddelbruk i svangerskapet. Dette vil imidlertid kreve videre forskning på assosiasjoner mellom legemiddeleksponering, epigenetiske endringer og nevroutvikling hos barn.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

- Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007 May 24; 447: 396–8.
- Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 204–20.
- Guibert S, Weber M. Functions of DNA methylation and hydroxymethylation in mammalian development. In: *Epigenetics and Development*. *Curr Top Dev Biol* 2013; 47–83.
- Lian CG, Xu Y, Ceol C et al. Loss of 5-hydroxymethylcytosine is an epigenetic hallmark of melanoma. *Cell* 2012; 150: 1135–46.
- Venkatesh S, Workman JL. Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nat Rev Cell Biol* 2015; 16: 178–89.
- Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 487–500.
- Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell* 2014; 156: 45–68.
- Cuvier O, Fierz B. Dynamic chromatin technologies: from individual molecules to epigenomic regulation in cells. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 457–72.
- Messerschmidt DM, Knowles BB, Solter D. DNA

- methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes Dev* 2014; 28: 812–28.
- Majumdar S, Chanda S, Ganguli B et al. Arsenic exposure induces genomic hypermethylation. *Environ Toxicol* 2010; 25: 315–8.
 - Turecki G, Meaney MJ. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 87–96.
 - Fasanelli F, Baglietto L, Ponzi E et al. Hypomethylation of smoking-related genes is associated with future lung cancer in four prospective cohorts. *Nat Commun* 2015 Dec 15; 6: 10192.
 - Lindholm ME, Marabita F, Gomez-Cabrero D et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. *Epigenetics* 2014; 9: 1557–69.
 - Hahn O, Grönke S, Stubbs TM et al. Dietary restriction protects from age-associated DNA methylation and induces epigenetic reprogramming of lipid metabolism. *Genome Biol* 2017; 18: 56.
 - Feinberg AP, Koldobskiy MA, Göndör A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 284–99.
 - Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurol* 2015; 6: 367.
 - Wallon E, Pingault JB, Cecil CAM et al. Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: a prospective, methylome-wide study. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 250–6.
 - Tang X, Chen S. Epigenetic Regulation of Cytochrome P450 Enzymes and Clinical Implication. *Curr Drug Metab* 2015; 16: 86–96.
 - Ivanov M, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Epigenomics and interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 727–36.
 - Kacevska M, Ivanov M, Ingelman-Sundberg M. Perspectives on epigenetics and its relevance to adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 902–7.
 - Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 496–526.
 - Ganesan A. Multitarget Drugs: an Epigenetic Epiphany. *ChemMedChem* 2016; 11: 1227–41.
 - Simó-Riudalbas L, Esteller M. Targeting the histone orthography of cancer: drugs for writers, erasers and readers. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 2716–32.
 - Lötsch J, Schneider G, Reker D et al. Common non-epigenetic drugs as epigenetic modulators. *Trends Mol Med* 2013; 19: 742–53.
 - Götlicher M, Minucci S, Zhu P et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J* 2001; 20: 6969–78.
 - Doehring A, Oertel BG, Sittl R et al. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain. *Pain* 2013; 154: 15–23.
 - Paradisi A, Pasquariello N, Barcaroli D et al. Anandamide regulates keratinocyte differentiation by inducing DNA methylation in a CB1 receptor-dependent manner. *J Biol Chem* 2008; 283: 6005–12.
 - Melas PA, Rogdaki M, Lennartsson A et al. Anti-depressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 669–79.
 - Wang Y, Neumann M, Hansen K et al. Fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and induces

epigenetic factors but does not improve functional recovery after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 259–68.

- Csoka AB, Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses* 2009; 73: 770–80.
- Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1702–13.
- Liew Z, Ritz B, Rebordosa C et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 313–20.
- Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR et al. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One* 2014; 9: e108210.
- Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 1987–96.
- Stergiakouli E, Thapar A, Smith GD. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 964–70.
- Hermansen TK, Melinder A. Prenatal SSRI exposure: Effects on later child development. *Child Neuropsychol* 2015; 21: 543–69.
- Gervin K, Nordeng H, Ystrom E et al. Long-term prenatal exposure to paracetamol is associated with DNA methylation differences in children diagnosed with ADHD. *Clin Epigenetics* 2017; 9: 77.

Manuskriptet ble mottatt 16. mai 2017 og godkjent 22. august 2017.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Pharmacoeigenetics: Interplay between pharmaceuticals and epigenetics

Epigenetics is the study of mechanisms regulating gene expression (activity of genes), which are heritable, but do not involve the DNA sequence. Epigenetic mechanisms are part of normal development, involved in cellular differentiation of specific cell-types and tissues. Here, we provide an overview of epigenetics and describe how epigenetic differences can modulate the effect of drugs, and how drugs act through epigenetic mechanisms or may have epigenetic side effects. Pharmacoeigenetics is a new and rapidly expanding field, which can provide novel insights into drug mechanisms and the secondary effects.