

# Epigenetiikka

## linkittää ympäristön ja sairaudet

■ Hankittu epigeneettinen vaurio voi periytyä yli sukupolvien, osoittavat jo useat tutkimukset. Ihmiskunnan tautikentän muutoksen selittäjää kannattaa etsiä ympäristölähtöisistä geenitoiminnan muutoksista.

Katja Pulkkinen

Ympäristölähtöiset muutokset geenien toiminnassa saattavat olla periytyviä.

Tämä havainto on epigeneettisen tutkimuksen järjestyttävimpänä oivalluksina.

Kun tutkijat ovat altistaneet kanta-avia hiiriä torjunta- ja homeenestoa-aineille sekä bisfenoli A:lle, poikasten ulkoasu ja sairastuvuus on muuttunut selvästi. Osa tutkimushiirien ja verrokijyrsijöiden välisistä eroista periytyi neljänteen polveen asti.

Vaikutus välittyi tiettyjen avaingeenien metylaation kautta. Itse geeneissä ei tapahtunut muutoksia, vaan geenien ohjautuvuus muuttui: eri geenit aktivoituivat tai hiljenivät.

Muuntunut geeniaktivaatio vaikutti poikasten väriin, käytökseen ja sairastumistaipumukseen, ja teki niistä ylipainoisia riippumatta siitä, kuinka paljon hiiri söi tai liikkui.

Vielä neljännen sukupolven hiiret olivat keltaisia ja lihavia, ja niillä oli huomattava syöpä- ja diabetesriski, vaikka altistusta oli saanut vain ensimmäinen sukupolvi.

”Tämä muuttaa käsitystämme siitä, että yksilön valinnoilla olisi vaikutusta vain häneen itseensä”, kertoo Harvardin yliopiston ympäristöepigenetiikan professori **Andrea Baccarelli** *Kemia*-lehdelle.

”Sen sijaan minun valinnoillani voi olla vaikutusta lapsiini, lastenlapsiini ja vieläkin kauemmas.”

### Ympäristön vaikutus on selvä

Professori Baccarellin mukaan enää ei ole epäilyä siitä, vaikuttaako ympäristö sairauksien kehittymiseen.

**”Minun valinnoillani voi olla vaikutusta lapsiini, lastenlapsiini ja vieläkin kauemmas.”**

”Tiedämme myös, että ympäristö aiheuttaa muutoksia epigeneettisiin toimintoihin ja että moniin sairauksiin liittyy epigeneettisiä muutoksia”, Baccarelli sanoo.

”Tätä nykyä kysymys kuuluu, mitkä ovat kunkin epigeneettisen tekijän tarkat vaikutusmekanismit ja mikä niiden merkitys on sairauksien kehittymisessä. Varmasti emme tiedä vielä sitäkään, kuinka pitkälti epigenomi toimii sairauksia aiheuttavasti, ja voiko se toimia myös sopeutumismekanismina.”

Italialainen **Ernesto Burgio**, kansainvälisen ympäristölääkärinäkökulman Isden tiedekomitean puheenjohtaja ja syöpätutkimusjärjestö Ecerin jäsen, on seurannut alaa jo pitkään. Hänen mielestään epigenetiikalla on käsissään kaikki biolääketieteellisen ja biologisen vallankumouksen avaimet.

Burgio puhuu tautikentän selvästä muuttumisesta ja uusien oireyhtymien ilmaantumisesta korostaen epigenomin mahdollista roolia tässä muutoksessa.

”Epigeneettiset mekanismit toimivat dna:n ja ympäristön välillä monimuotoisena molekulaarisena antenniverkkona”, Burgio kertoo.

”Perinteisesti on ajateltu informaatio-suunnan olevan geeneistä alaspäin, mutta tieto kulkee myös ympäristöstä geenejä kohti ja niistä edelleen proteiineihin ja ilmiösuun.”

Burgion mukaan epigenomi ei ole klassisen dna-perusteisen genetiikan lisäosa vaan monimutkainen elävä, reaktiivinen ja aktiivinen verkosto, jonka toiminnan syvälinnallinen ymmärtäminen mullistaa sen, miten hahmotamme ympäristön, geenien ja elimistömme toimintaa, sopeutumista ja sairausmekanismeja.

### Kollektiivinen epigeneettinen stressi

Tautikentässä eletään rajua, globaalia muutosta. Hormonaalis-aineenvaihdunnalliset sairaudet, allergiat ja autoimmuunitalaudit, neurodegeneratiiviset sairaudet ja kehityshäiriöt lisääntyvät, monet hyvin nopeasti.

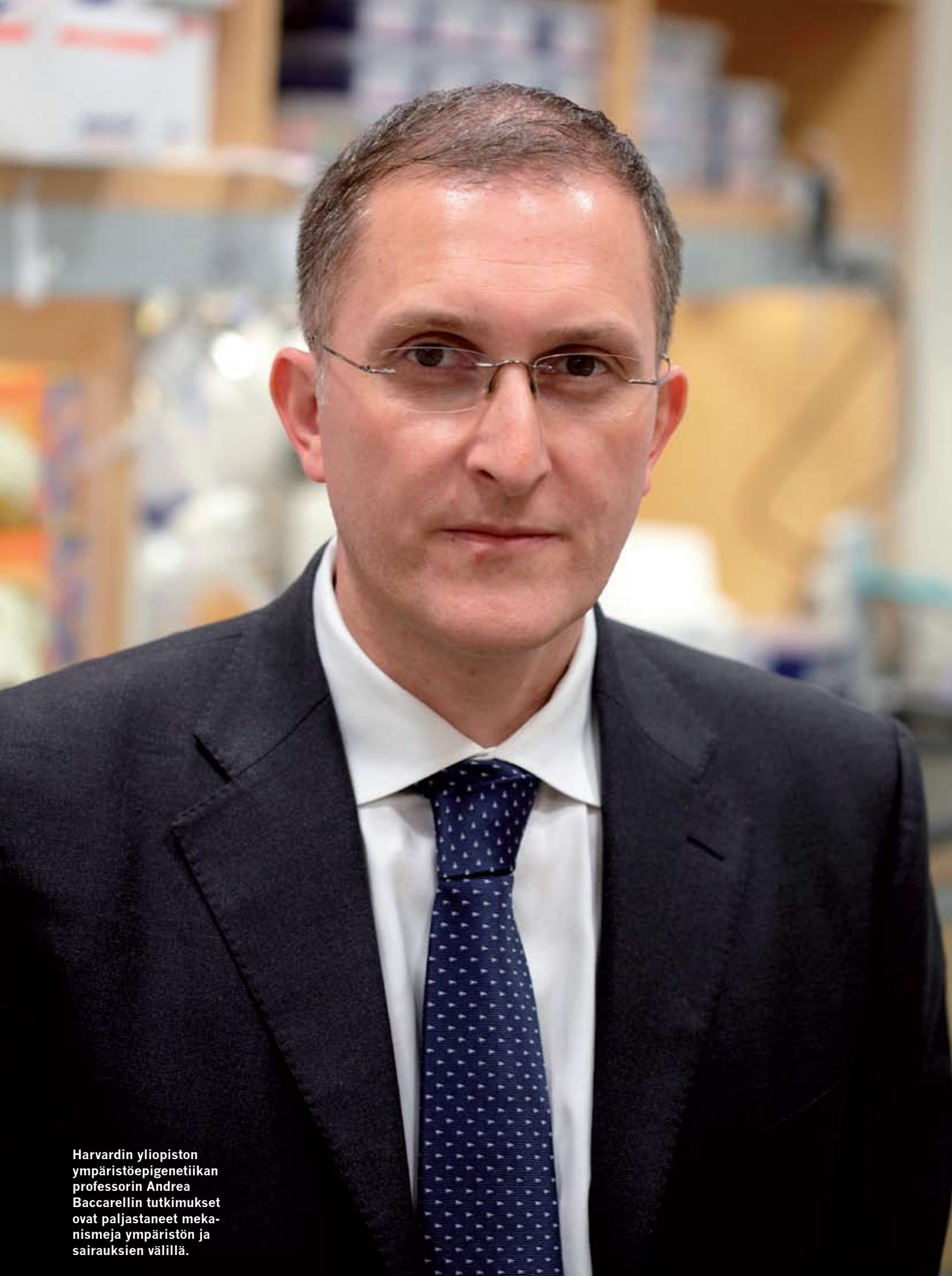
Burgion mielestä muutosta ei kyetä ymmärtämään, jos ongelmia tarkastellaan vain yksilötasolla.

”Jotta ihminen sopeutuisi jatkuvaan ympäristömuutokseen, hänen elimistönsä toimintojen on kyettävä muuntumaan, mutta tällä muuntumisella on rajansa”, Burgio tähdentää.

”Rajan ylittyessä syntyy epigeneettistä stressiä, joka voi pitkittyessään johtaa myös geneettisen tason muutoksiin. Tiettyissä olosuhteissa muuntumisyhtymistä tulee sairauksia aiheuttavia mekanismeja. Epigeneettinen stressi on kollektiivis-

»»»

**”Enää ei ole epäilyä siitä, vaikuttaako ympäristö sairauksien kehittymiseen.”**



Harvardin yliopiston ympäristöepigenetiikan professorin Andrea Baccarellin tutkimukset ovat paljastaneet mekanismeja ympäristön ja sairauksien välillä.



Ernesto Burgion albumista

Kansainvälisen ympäristölääkärijärjestön Ilden tiedekomitean puheenjohtaja Ernesto Burgio tutkii sairauksien syntyyn vaikuttavia molekyylitason malleja. Hän keskittyy etenkin ympäristölähtöisiin syöpiin.

**”Jotta ihminen sopeutuisi jatkuvaan ympäristömuutokseen, hänen elimistönsä toimintojen on kyettävä muuntumaan, mutta tällä muuntumisella on rajansa.”**



ta ja se koskee kaikkia.”

Burgion mukaan ympäristön ja ravinnon molekyylitason muutos on ollut liian nopea. Käynnissä olevaa tautikentän muutosta pitäisikin hänen mielestään tarkastella tästä näkökulmasta.

### **Ympäristö ja elämäntavat muuttuvat**

Ympäristö, ravinto ja elämäntavat ovat muuttuneet selvästi.

”Elämme nykyään monikemikaalisessa maailmassa. Tutkimuksessa tavallisilta amerikkalaisilta löydettiin virtsasta yli 140 kemikaalin jäämiä”, Harvardin Andrea Baccarelli kertoo.

Epigeneettinen tutkimus tapahtuu usein laboratorio-oloissa, joissa tarkastellaan yhtä altistetta kerrallaan, mutta todellisessa elämässä yksittäistä altistusta ei enää esiinny.

Baccarelli ja hänen laboratorionsa ovat väestötason epigeneettisen tutkimuksen tienavaajia. Laboratorio on selvittänyt eri altistusten mekanismitason seurauksia eri kansoilla, esimerkiksi bentseenin haittoja Bulgariassa, vahvoille teollisuuspäästöille altistuneita Thaimaassa ja korkeiden ilmaansaasteputoituuksien aiheuttamia telomeeripituuksien muutoksia Kiinassa.

Tutkimuksissaan Baccarelli ja hänen kollegansa ovat tehneet lukuisia mekanismitason löydöksiä ja hahmottaneet epigeneettisiä mekanismeja esimerkiksi veritulppariskin ja sydän- ja verisuonitautien ja pienhiukkassaltistuksen välillä. Muita esimerkkejä ryhmän löydöksistä ovat alustavat tutkimustulokset munuaissyövän mitokondriotason dna-muutoksista ja ennenaikaisten synnytysten taustalta paljastuneet häiriöt epigenomin toiminnassa.

### **Tutkimusten määrä kasvaa**

Epigeneettisten tutkimusten määrä on huimassa kasvussa. Andrea Baccarelli kertoo, että ratkaisevassa asemassa on ollut tutkimusvälineistön kehitys ja sen hintojen lasku.

”Hyvän laitteen voi nykyisin hankkia 6 000 dollarilla, mikä tekee tutkimuksesta mahdollista mille tahansa epigeneettiselle laboratoriolle.”

Epigenomin merkitys on tutkijapiireissä ymmärretty.

”En usko, että epigeneettisiä mekanismeja jätetään enää tutkimatta minkään sairauden osalta”, Baccarelli sanoo.

Alalta odotetaan vastauksia moniin kysymyksiin, joihin perinteinen geeni-

pohjainen lähestymistapa ei ole kyennyt vastaamaan.

”Pelkästään viiden viime vuoden aikana on löytynyt kokonaan uusia mekanismeja, kuten epigeneettisen säätelyn ymmärtämisessä olennainen hydroksimetylaatio ja mikro-rna-ekspressoio”, listaa professori, jonka mukaan uusia mekanismeja löydetään varmasti vielä jatkossakin.

Alan tuoreimpia havaintoja tehtiin transgeneraationaalisten hiirikokeiden jatko-osassa. Uudet, laajemmalla altistuskaalalla tehdyt kokeet yllättivät tutkijat itsensäkin.

Jokainen tutkituista aineista – joita bisfenoli A:n ja tuholaistorjunta-aine Deetin lisäksi olivat bentseeni, dioksiini, ftalaaetit sekä lentokoneiden polttoaine J8 – aiheutti huomattavia transgeneraationaalisia vaikutuksia geenien toimintaan ja sairastuvuuteen.

### **Ympäristömuutos näkyy sairastavuudessa**

Euroopan ympäristölääketieteen akatemian havaintojen mukaan ympäristömuutos näkyy selvästi sairauskentässä, vaikka väestön ikääntymisen vaikutus poistettaisiin.

Akatemiajohtaja **Peter Ohnsorgen**



# Kun geenien toimintaa ohjaa ympäristö

**Kun hankitut häiriöt geenien toiminnassa siirtyvät eteenpäin tuleville sukupolville, puhutaan epigeneettisestä periytymisestä. Epigenomi on genomien elävä ohjausverkko. Ilmiössä geenit aktivoituvat ja sammuvat ympäristön ohjaamina.**

Kreikankielinen etuliite *epi* merkitsee jonkin yläpuolella olevaa. Epigenetiikalla tarkoitetaan tekijöitä, jotka vaikuttavat geenien säätelyyn niiden ulkopuolelta ilman, että dna:n emäsjärjestyksessä tapahtuu muutoksia.

Mekanismeja, jotka vaientavat, aktivoivat tai hidastavat geenien toimintaa, ovat esimerkiksi metylaatio sekä histonien ja rna:n toiminnan muutokset. Osa muutoksista voi olla periytyviä.

Epigenetiikkaa voisi kutsua genomien käyttöjärjestelmäksi. Esimerkiksi dna:ta pakkaavien histonien ”häntien” varaukset muuttuvat ympäristöstä tulevien viestiaineiden ohjaamina. Tuolloin dna:n pakkaus tiivistyy tai aukeaa niin, että geeni joko luetaan tai se jää lukematta. Metylaatioissa taas metyyliiryhmän liittyminen geeniin vaientaa sen.

## Kuningattaren dieetti

Epigeneettiset mekanismit ohjautuvat usein ympäristölähtöisesti. Esimerkiksi kuningatarmehiläinen ja hedelmätön työmehiläinen kehittyvät samoista toukista. Kuningatarmehiläisen geenejä kuitenkin aktivoi ja niiden toimintaa vaientaa ruokavalio eli työmehiläisten tuottama, kuningatarhyytelöksi kutsuttu aine, jolla tulevaisuudessa kuningattareksi valittua toukkaa syötetään.

Hyytelön vaikuttava aine 10HDA toimii geenien lukemiseen vaikuttavana tekijänä aktivoimalla genomissa hiljaisena

olevan geenin. Kun toukan geeniaktivaatio muuntuu, sille kasvavat munasarjat ja suurempi vatsaontelo. Myös toukan käytös muuttuu niin, että se tappaa kilpailijansa ja osallistuu parittelulenkoille. Samasta geenipohjasta tehdään siis kaksi erilaista elämää.

## Dna-keskeisyydestä uuteen ymmärrykseen

Epigeneettisen muutoksen lopputulos riippuu kohdegeenistä. Esimerkiksi torjunta-aine Diazenonin on solukokeissa

todettu metyloivan noin tuhatta geeniä, joista osa hillitsee syövän kasvua. Diazenonin on siten epäsuorasti karsinogeeninen aine.

Epigeneettisten toimintojen tuntemus auttaa ymmärtämään ihmisen ja ympäristön välistä vuorovaikutusta. Se myös avaa monien sairauksien ja ominaisuuksien alkuperää. Tulevaisuudessa Diazenonin luokitus ”todennäköisesti syöpää aiheuttamattomaksi” voikin muuttua, jos syöpäriskiluokitukseen otetaan mukaan myös muita kuin suoria dna-mutaatioita aiheuttavia tekijöitä.



**Kun geenien toimintaa ohjataan, samasta toukasta voidaan tehdä kaksi erilaista elämää: kuningatarmehiläisen (keskellä) ja työmehiläisen.**

mielestä muutos on niin raju, että se uhkaa eurooppalaisen terveydenhuoltojärjestelmän kestävyttä jo nyt.

Ohnsorge puhuu huomattavasta kasvusta ympäristöperäisissä neurologisissa sairauksissa, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin taudeissa, joka alkaa koskea myös nuorta väestöä. Muina yleisinä ympäristöön liittyvinä sairauksina hän mainitsee muun muassa sydän- ja verisuonitautit, monet psyykkiset häiriöt, aivove-

**”Koska eliniän odote on kasvanut, meillä on yhä enemmän kognitiivisista häiriöistä kärsiviä ikäihmisiä. Näin ei ennen ole ollut.”**

renvuodot ja autoimmuunisairaudet.

Andrea Baccarelli kertoo, että korkeiden ilmansaastetasojen on todettu nopeuttavan vanhenemisprosessia.

”Koska eliniän odote on kasvanut, meillä on aina enemmän kognitiivisista häiriöistä kärsiviä ikäihmisiä. Näin ei ennen ole ollut.”

Ernesto Burgio on huolestunut herkkänä sikiöaikana tapahtuvasta altistumi-





sesta sekä pikkulasten ja nuorten syöpien lisääntymisestä Euroopassa 20 viime vuoden aikana. Yhdysvalloissa puolestaan jo yhdellä 88:sta syntyvästä lapsesta todetaan autistisia häiriöitä, ja puberteetti on muutamassa vuosikymmenessä aikaistunut huomattavasti.

Suomessa voimakkaasti lisääntyviä sairauksia ovat muun muassa kilpirauhastaudit, munuaisvauriot ja vakavat suolistosairaudet. Diabeteksestä kärsii jo joka kymmenes suomalainen, samoin astmasta. Parkinsonin tautia ja muita neurodegeneratiivisia sairauksia todetaan yhä nuoremmilla, jopa lapsilla, ja autistiset häiriöt yleistyvät myös meillä.

Selittämättömistä oireista kärsii Suomessa eri arvioiden mukaan 30–50 prosenttia perusterveydenhuollon potilaisista. □

Kirjoittaja on työkokeilussa Kemia-lehdessä. pulkkinen.katja@gmail.com

## Vaurioiden mekanismit tarkentuvat

Huimaavin esimerkki geenien ohjautuvuuden merkityksestä on Nobel-palkittu keksintö, jossa erikoistuneet solut palautetaan kantasolutilaan ohjaamalla niiden toimintaa. Tämän jälkeen ne voidaan edelleen kasvattaa toisen kudoksen soluksi. Tutkija **Shinya Yamanaka** ohjasi muuntamiensa solujen toimintaa suorilla, dna:n transkriptioon vaikuttavilla proteiiniuruiskeilla.

Ympäristön kyvystä ohjailla meitä – tosin astetta vähemmän dramaattisesti – on saatu yhä yksityiskohtaisempaa tietoa. On muun muassa havaittu, että altistuminen ftalaateille varhaisten kehitysvaiheiden aikana häiritsee myeliinin muodostumista keskushermostossa ja muuttaa dna-metyylitransferaasin, keskeisen epigeneettisiä muutoksia tuottavan entsyymien, tasoja.

Myeliini on oleellinen osa toimivaa keskus- ja ääreishermostoa, sillä se suoja hermoja, ja sitä tarvitaan toimivassa hermoviestien välityksessä. Vauriot mye-

liinin muodostumisvaiheessa näkyvät kehitys- ja käytöshäiriöinä sekä kognitiivisina ongelmina.

Monet ympäristöaltisteet ja spesifit epigeneettiset muutokset on yhdistetty niin endokrinologisiin kuin neurologisiin häiriöihin. Esimerkiksi alumiiniin ja tiettyjen raskasmetallien aiheuttamien muutosten on havaittu liittyvän Alzheimerin taudin puhkeamiseen.

Dioksiiniin aiheuttama epigeneettinen mekanismi on yhdistetty muun muassa sen kykyyn toimia tiettyjen mikro-rna-verkkojen kanssa. Tämä liittyy todennäköisesti ohjelmoidun solukuoleman ja syövän syntymekanismiin.

Epigeneettisiä häiriöitä on vastikään löydetty myös ms-taudin, epilepsian ja Parkinsonin taudin taustalta. Lisäksi epigenetiikka hahmottaa autoimmunisaation – elimistön hyökkäämisen omia kudoksiaan vastaan – kaltaisten perustavanlaatuisien häiriöiden syntymekanismia.



Epigeneettiset mekanismit voivat hidastaa, muuntaa, vaimentaa tai tehostaa geenien toimintaa. Häiriötilassa oleva geenien ohjausjärjestelmä tuottaa ohjelmointivirheitä: yliaktiivisuutta, sammumisia, vääräaikaisuutta ja virheluentaa.

## Mitokondrioista tulossa markkereita altistumiselle

Harvardin yliopiston ympäristöepigeneetiikan laitoksessa tutkitaan mahdollisuutta määrittää aiempia altistumisia ympäristötekijöille solun mitokondrioiden kautta.

Tutkijoiden tarkoituksena on tuottaa spesifejä, mitokondrioihin perustuvia biomarkkereita eli merkkejä altistumisesta eri ympäristötekijöille.

Ryhmä on jo havainnut, että altistuksen jälkeen mitokondrio-dna:n kopioiden määrä veressä kasvaa, ja muutos korreloi epigeneettisten markkereiden kanssa. Tämä kertoo mitokondrioiden yrittämisestä tuottaa uutta dna:ta altistuksessa

vaurioituneen tilalle.

Mitokondrioiden dna on tuman dna:ta alttiimpaa vaurioille, sillä sen rakenne on avoimempi. Harvardilaisutkimuksessa määritetään mitokondrioiden dna:n vahingoittumista kartoittamalla sen oksidatiivisia vaurioita, heteroplasmisuutta ja mitokondrio-dna:n esiintymistiheyttä. Lisäksi tutkijat määrittävät tumasta dna:n metylaation mitokondrioproteiineja koodaavien geenien osalta.

Käynnissä olevassa tutkimuksessa haetaan lyijyn ja kognitiivisten toimintojen mitokondriopohjaisia biomarkke-

reja. Aiemmissä tutkimuksissa on osoitettu lyijyn ja ilmansaasteiden yhteys vanhuusiän kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen. Nyt tutkijat hakevat muuttujia, joiden avulla altistumis- ja sairastumisriski voitaisiin löytää ennen vakavien vaurioiden syntymistä, professori Andrea Baccarelli kuvailee.

”Käytössämme voi pian olla mittari, joka kertoo, minkä tyyppiselle ympäristötekijälle olemme altistuneet ja millainen sairastumisriskimme on”, sanoo Baccarelli, jonka mukaan ensimmäisiä tuloksia on luvassa jo tänä vuonna.