

Ernesto Burgio

Ernesto Burgio on italialainen lastenlääkäri. Burgio toimii tällä hetkellä tutkimus ja vaikuttamistyössä erilaisissa järjestöissä. Hän on tieteellisen komitean jäsen kansainvälisessä ympäristölääkärinäkökulmasta ISDE:ssä (International Society for Doctors for Environment), ympäristö ja terveys -komitean jäsen Italian lastenlääkäreiden järjestö FIMP:ssa (Federazione Italiana Medici Pediatri) ja tieteellisen komitean jäsen Eurooppalaisessa syöpä- ja ympäristötutkimus -järjestö ECERI:ssä (European Cancer and Environment Research Institute).

Teksti perustuu Ernesto Burgion haastatteluun ja hänen kirjoituksiinsa. Kirjoittanut Katja Pulkkinen.

Bioevolutiivinen näkökulma tautikentän muutoksen ja uusien ympäristösairauksien yleistymisen avaajana

Ympäristönmuutos luo muutostarpeita myös lääketieteeseen

Tiivistelmä

Viime vuosisadan, ja erityisesti viimeisten vuosikymmenien aikana – mikä on mitätön ajanjakso bioevolutiivisesta perspektiivistä katsottuna ja näin ollen myös hyvin lyhyt aika ajatellen erilaisten organismien mahdollisuuksia koevolutiivisesti sopeutua ympäristöönsä, ihminen on vapauttanut biosfääriin valtavan määrän uudenlaisia keinotekoisia molekyylejä (jotkin anglosaksiset kirjoittajat ovat käyttäneet termiä chemical fall-out – ”kemikaalitulva”), muuntanut kokonaisia (mikro)biologisia ja viraaleja ekosysteemejä ja moninaistanut elonkehässä vaikuttavien energiavirtojen kirjoa.

Puhuttaessa ympäristöterveydestä tavoitellaan ymmärrystä siitä, mitkä voivat olla tämän laaja-alaisen ja dramaattisen ympäristönmuutoksen seuraukset biomolekulaarisella tasolla. Tämä merkittävä ympäristössä tapahtunut muutos on jo muutaman vuosikymmenen ajan aiheuttanut painetta koko biosfäärille, vaikuttaen aivan erityisesti kehittyneempien organismien geneettiseen ja epigeneettiseen tasapainoon.

Voidaksemme arvioida asianmukaisesti tämän käynnissä olevan kehityksen biologisia (ja näin ollen myös terveydellisiä) vaikutuksia, on huomioitava bioevolutiivinen konteksti pidemmältä ajalta ja otettava lukuun monisyisesti tekijöitä, jotka vaikuttavat ihmisen ja hänen voimakasta murrosvaihetta läpikäyvän ympäristönsä välisessä rajapinnassa.

Lääketieteen kentällä on tapahtunut vuosituhannen vaihteen tietämällä todellinen epidemiologinen vallankumous. Akuutit, ulkosyntyiset sairaudet ovat huomattavasti vähentyneet. Vastaavasti krooniset degeneratiiviset sairaudet ovat lisääntyneet, eli erilaiset immunovälitteiset, neuro-degeneratiiviset ja endokrinologiset sairaudet sekä kasvaimet.

Tämä muutos vaikuttaa yhä selvemmin liittyvän ihmisen aiheuttamaan, jatkuvasti etenevään ympäristönmuutokseen.

Tässä sairauskentän muutoskehityksessä avainsanoja ovat: epigenetiikka, DOHaD (teoria terveyden ja sairauden kehityksellisestä alkuperästä), kehityksen muovautuvuus ja sikiöaikainen ohjautuvuus – kaikki mekanismeja, jotka vaikuttavat terveyden ja ympäristön välisessä rajapinnassa.

Kun puhutaan tästä käynnissä olevasta tautikentän muuttumisesta, johon ympäristötekijät ja epigeneettiset tekijät vaikuttavat enemmän kuin yksilölliset/sisäsyntyiset (geneettiset) tekijät, voidaan kysyä onko järkevää enää käsittää sairauksia ennaltamäärättyinä, ontologisina kokonaisuuksina, kapeakatseisen ja reduktiivisen tulokulman mukaisesti. Ja onko tarkoituksenmukaista puhua kroonisista degeneratiivisista ja tulehdusperäisistä sairauksista (joiden kehitys on kasvujohteista kaikkialla) tarkkaan määriteltävissä olevina, yksittäin nimettävinä kokonaisuuksina, eikä sen sijaan tapoina ilmentää (epäonnistuneita) reaktioita organismin kohtaamaan liian nopeaan ympäristömuutokseen.

Näin ollen, jos tavoitteenamme on ajanmukaistaa keskustelua, meidän tulisi ehdottaa modernin länsimaisen lääketieteen lähtökohtien perinpohjaista uudelleenarviointia.

KROONISTEN DEGENERATIIVISTEN SAIRAUKSIEN, SYÖPIEN JA "UUSIEN YMPÄRISTÖSAIRAUKSIEN" KASVU VUOSITUHANNEN VAIHTEEN EPIDEMIOLOGISEN MUUNTUMISEN KENTÄSSÄ

On vaikea olla havaitsematta, että viime vuosikymmenien aikana - aluksi pohjoiselta pallonpuoliskolta lähtien, mutta lopulta kaikkialle maapallolle levittäytyneenä - on havaittavissa todellinen *epidemiologinen vallankumous*. Akuutit, ulkosyntyiset sairaudet (infektio- ja parasiittiperäiset sairaudet) ovat huomattavasti vähentyneet. Nämä sairaudet ovat kulkeneet rinnallamme miljoonia vuosia, vaikuttaen osaltaan puolustusjärjestelmiemme "ohjelmoitumiseen". Ne ovat nyt korvautuneet kroonisilla rappeumasairauksilla ja neoplasioilla, solujen hyvän- tai pahanlaatuisella liikakasvulla.

Monet ovat kysyneet, mikä yhteys näillä kahdella tapahtumaketjulla on.

Yritän lyhyesti valottaa tätä ilmiötä, tavoitteena ottaa mukaan myös nk. "uudet ympäristösairaudet", laajemmasta ja yleisluontoisemmasta epidemiologisesta ja epistemologisesta kehiksestä käsin, jos se auttaisi meitä ymmärtämään paremmin, mitä on tapahtumassa ihmisen sairastavuudelle tämänhetkisestä bioevoluutiivisesta tulokulmasta katsottuna.

Tulokulma voi vaikuttaa liian teoreettiselta tai abstraktilta, mutta mielestäni asia on juuri toisinpäin: voimme ymmärtää käynnissä olevaa tautikentän muuttumista paremmin, kun tarkastelemme uudella tavalla sitä, mitä nyt tapahtuu fenotyypitasolla (ilmiasussa, tässä tapauksessa esimerkiksi sairastavuudessa) ja geneettisellä tasolla (erityisesti epigeneettisellä tasolla). Tällainen uusi tapa voi olla juurikin laajempi biologinen, ja näin ollen bioevoluutiivinen, näkökulma aihepiiriin¹.

AVAINKYSYMYKSIÄ

Tälläistä tematiikkaa voi paremmin ymmärtää lähtemällä muutamasta avainkysymyksestä:

- Mitä yleensä tarkoitetaan, ja mitä pitäisi tarkoittaa, sanalla ympäristö? Entä sanaparilla ympäristön saastuminen?
- Missä määrin tuhannet uudenlaiset kemialliset aineet ja yhdisteet, joita olemme vapauttaneet viime vuosikymmeninä ilmakehään ja ravintoketjuihin, voivat vaikuttaa DNA:mme (tai koko genomimme) toimintaan, vakauteen, sen sisältämän informaation häiriöttömään välittymiseen sukupolvelta toiselle?
- Kuinka montaa näistä "uusista" molykkyleistä, (jotka eivät siis ole hitaan yhteisen molekulaarisen evoluution aikana kehittyneitä), on tarpeeksi tarkasti tutkittu siten, että mahdolliset haitalliset DNA-vaikutukset tai muut ihmiselle aiheutuvat terveysvaikutukset voitaisiin varmasti todentaa tai poissulkea?
- Ja yhtälailla vastaava kysymys tulee esittää ionisoimattoman säteilyn osalta, jonka lähteitä on jatkuvasti enemmän: mitä tiedämme siitä, miten erilaiset radiotaajuudet (yksin tai yhdessä muiden kemiallisten tai

fysikaalisten altistelähteiden kanssa) vaikuttavat DNA:mme ja/tai oleellisiin signaalireitteihin solujen sisällä tai niiden välillä?

- Ja edelleen: missä määrin jatkuvat ja hämmästyttävät edistysaskeleet genetiikan, molekyylibiologian ja vielä tarkemmin epigenetiikan aloilla ovat muuttaneet meidän tapaamme ymmärtää, tulkita ja arvioida vaikutuksia sen suhteen, mitä tämä samainen dramaattinen muutos ympäristötekijöissä voi aiheuttaa terveydellemme ja tälle nimenomaiselle bioevolutiiviselle kehityskululle?
- Ja toisinpäin: missä määrin tautikentässä havaittuja muutoksia on tähän mennessä analysoitu ja yhdistetty asianmukaisesti siihen, mitä olemme havainneet molekyyliä tutkittaessa (ala, jolla tehdään paljon tutkimusta)?
- Kun puhutaan "uusista ympäristösairauksista" ja "ympäristöherkkyyksistä", mitä tällä termillä tarkoitetaan? Millä tavoin ei-immunovälitteinen yliherkkyys jollekin tekijälle kehittyy? Millä mekanismeilla ja missä elämän vaiheissa voidaan määrittellä, että yksilö kärsii epämääräisestä *sietokyvyn laskusta* kemiallisille/fysikaalisille/biologisille tekijöille? Ja vielä: missä määrin molekyyliä muutos meitä ympäröivässä maailmassa viime vuosikymmenien aikana on voinut vaikuttaa kaikkeen tähän?

EPIGENETIIKKA TOIMII YMPÄRISTÖN JA DNA:N VÄLILLÄ

Tässä teemassa yksi avainsanoista on "epigenetiikka". Ei niinkään tarkoittaen sillä tieteenalaa, joka tutkii niitä tekijöitä ja molekyyliä mekanismeja, jotka määrittävät geenien ilmentymistä (DNA:n "merkinnät", "histonikoodi", mikroRNA-verkosto), vaan aivan uutta tieteenalaa, joka suuntaa mielenkiintonsa epigenomiin ("DNA:n software") dynaamisena ja monisyisenä molekulaariverkostona, joka on koko ajan vuorovaikutuksessa toisaalta ympäristön, toisaalta DNA:n ("hardware") kanssa.

Näin nähtynä, käyttäen Rudolf Jaenischin (Whitehead Institute, Cambridge) määritelmää, epigenomi edustaa paikkaa, jossa ulkoa tuleva informaatio (eli ympäristöstä peräisin oleva tieto, etenkin mikroympäristöstä eli solun omasta lähiympäristöstä) yhdistyy DNA:n sisältämään miljoonia vuosia vanhaan informaatioon, vaatiessa sitä muuttumaan.

Olemme tottuneet ajattelemaan klassisen genetiikan käsittein, lineaarisesti: aivan kuin jonkinlaisena kulttuurisena painolastina pidämme kiinni DNA:n hahmottamisesta "klassisella" tavalla (kuten sen alun perin määrittivät tutkijat Watson ja Crick), huolimatta siitä, että sekä molekyylibiologia että DNA:n sekvensoitumista käsittelevät tutkimukset ovat viime vuosina osoittaneet tämän katsantokannan huomattavan rajallisuuden. On jo puoli vuosisataa vanhentunut ajatus nähdä DNA stabiilina yksikkönä, joka olisi pysynyt samanlaisena tuhansien tai jopa miljoonien vuosien ajan ja joka väijäämättä tällaisena ohjaisi jokaisen organismin kehittymistä ja toimintaa, ja jossa informaatio kulkisi vain yksisuuntaisesti (DNA:sta RNA:han ja tästä edelleen proteiineihin), kykenemättä kulkemaan käänteiseen suuntaan².

On välttämätöntä alleviivata, että tätä on pidetty biologiassa keskeisenä dogmana, mutta monet tutkijat pitävät ajattelutapaa vanhanaikaisena³ (viime aikoina tähän joukkoon on liittynyt myös itse ENCODE:n eli ihmisen genomien kartoitusprojektin viimeisen vaiheen tutkijoita). Uudemmassa molekyylibiologian ja "systemisen" biologian keskustelussa nähdään nyt informaatiovirran kulkevan ennemminkin ympäristöstä kudoksien kautta DNA:han päin, aktivoivan soluja ja stimuloivan genomia (kokonaisuudessaan), vaikuttaen näin DNA:n kolmoiskierre- (kromatiini) ja molekyyliä rakenteeseen. On tärkeä koettaa ymmärtää tämän informaatiovirran merkitys "uusien sairauksien" räjähdysmäisessä kasvussa.

Ympäristöstä peräisin olevat viestit (ja/tai informaatio):

- vastaanotetaan, välitetään, työstetään ja muutetaan toiminnaksi elimistössä useilla eri tasoilla. Tämä tapahtuu elinten/aistiepiteelien toimesta, joita on kehomme pinnalla, sekä solunulkoisten signaalireittien ja solukalvoissa olevien reseptorien välittämänä ja solujen välisten monimutkaisten molekyyliä välitteisten signaalinvälitysreittien toimesta;

- kykenevät vaikuttamaan epigenomin toimintaan (eli genomin "joustavaan" osaan, joidenkin tutkijoiden "genomin käyttöjärjestelmäksi" määrittämään kokonaisuuteen), jolloin epigenomi reagoi muokaten kromatiinitasapainoa ja miljardien solujen tapaa toimia;
- ja ennen kaikkea nämä ympäristöstä tulevat signaalit pystyvät vaikuttamaan joko suoraan tai epäsuorasti DNA:n sekvenssiperustaan aiheuttaen siihen muutoksia ja muokaten, viimeisten käsitysten mukaan, fenotyyppiä – epigenomin, useiden proteiiniinipohjaisten entsyymien ja mikroRNA:n välittämänä, jotka "kiertävät" DNA:n ympärillä. Tällä tavalla katsottuna voi todeta, että ei ole mitään pysyvää "perusfenotyyppiä" (fysiologista tai patologista), vaan fenotyyppi on aina ympäristötekijöiden ohjaama (tai näiden aikaansaamien signaalien ohjaama), epigenomin muokkaama ja syntyy DNA:n asettamissa ehdoissa.

"Uudet" ympäristösairaudet

Kun puhutaan ympäristösairauksista tarkoittaen uudenlaisia oireyhtymiä, meidän pitäisi kysyä, onko järkevää ylipäänsä puhua "uusista sairauksista". Olemmeko varmoja, että kyseessä todella ovat "uudentyyppiset" patologiat? Voiko ennemminkin olla kyse oirekokonaisuuksista, joita olisi järkevää kuvata "uudella ja erilaisella" tavalla, uuden tyyppisillä diagnostisilla kriteereillä ja sairauksien tulkintamalleilla, jopa aivan uudella tavalla käsittää kuinka informaatio organismien sisällä ja niiden välillä vastaanotetaan, käsitellään, tulkitaan ja kuinka se välittyy?

Tässä yhteydessä voi olla hyvä viitata kahteen viime vuosisadan tärkeään hahmoon lääketieteessä, Guido Franconiin ja Mirko Grmekiin. Ensimmäinen on yksi lastenlääketieteen "isistä", toinen tärkeä lääketieteen historiijoitsija. Ensimmäinen pohjasi ajatuksensa väittämälle, että ei ole olemassa niin sanottuja uusia sairauksia, vaan sen sijaan meidän tulee uudistaa käsittämistapaamme sairauksista. Grmek puolestaan toi esille, että ei ole järkevää käsittää "sairauksia" kokonaisuuksina tai yksikköinä, joissa abstrakti niin sanotusti "esineellistetään", muutetaan keinotekoisesti joksikin konkreettiseksi ja luokitellaan tämän mukaan. Sen sijaan Grmekin mukaan ennemminkin on olemassa jatkuvasti muuntuvia, vuorovaikutukseen liittyviä tiloja muuttuvan ympäristön ja siinä elävien organismien välillä. Tehdäkseen itseään paremmin ymmärrettäväksi Grmek loi jopa uudissanan patocenoosi (tietynä aikana tietyllä alueella vallitseva sairauksien kokonaisuus), termi jonka pohjana on biocenoosi-termi aivan toisesta yhteydestä, jolla tarkoitetaan tietyssä ympäristössä elävää lajikirjoa koko ekosysteemistä. Jokaisessa ympäristössä, kunakin historiallisena ajankohtana, esiintyisi tämän mukaan tietty sairauksien kirjo, mutta tämä kirjo muuttuisi jatkuvasti ympäristötekijöistä, niiden määrästä ja muutosten nopeudesta riippuen. Esimerkkinä 40 vuotta sitten yleinen ja pelätty "reumatismi", joka saattaa tänä päivänä olla suuressa määrin korvautunut moderneilla nivelten tulehdus- ja rappeumasairauksilla.

Grmekin muodostaessa teoriaansa ei vielä puhuttu epigenetiikasta. Nykypäivänä voisimme kenties kääntää hänen teoriansa molekyylimekanismien ja edellä mainittujen bioevolutiivisten mallien kielelle. Toisin sanoen voisimme sanoa, että sopeutuakseen jatkuvaan ympäristönmuutokseen myös meidän elimistöjemme toimintojen on kyettävä muuntumaan, mutta että tällä muuntumisella on rajansa. Rajan ylittyessä syntyy ennen kaikkea ns. epigeneettistä stressiä (toisin sanoen pysyvä häiriö genomin "softassa"⁴), ja vastaavasti geneettistä stressiä, johon liittyy geneettisen tason konkreettisia muutoksia: mutaatioita, muutoksia tiettyjen sekvenssien määrissä (copy number variations), traslokaatioita. Toisin sanoen seurauksena on mutaatioita, joiden voidaan, jos niitä tarkastellaan edellä mainitun valossa, todeta olevan mahdollisesti sopeutumisyhtymiksi, mutta jotka tietyissä olosuhteissa muuntuvat sairauksia aiheuttaviksi mekanismeiksi.

LIIAN NOPEASTI MUUTTUVAA YMPÄRISTÖMME

Tämän pohjalta voimme asettaa kysymyksen: Voivatko "uudet ympäristösairaudet" ja havaitsemamme käynnissä oleva tautikentän muutos olla seurausta kattavasta molekyyli- ja solutason, kudostason stressistä, joka johtuu liian nopeasta ympäristömuutoksesta?

Voisivatko nämä monimutkaiset sairaustilat - joiden tautimekanismeja ei ole vielä tarkkaan määritelty ja joiden oirekuvassa on havaittavissa huomattavaa päällekkäisyyttä (kuten monikemikaaliherkkyys MCS, krooninen

väsymysoireyhtymä CFS, fibromyalgia, post-traumaattinen stressioireyhtymä ja niin sanottu sähköherkkyys), eli siis sairaudet, joiden taustalta on dokumentoitu biokemiallisia reaktiokehiä, jotka johtavat paikalliseen tai koko elimistön kattavaan oksidatiiviseen stressiin ja joihin liittyy erilaisia psykologis-neurologis-endokrinologis-immunologisperäisiä tautimekanismeja – olla seurausta vähitellen lisääntyneestä molekyylitason, solutason, kudostason stressistä, toisin sanoen koko elimistön kattavasta systeemisestä rasitustilasta? Ehkä tämän stressin voidaan käsittää olevan tietyllä tapaa elimistön yritystä sopeutua sitä ympäröiviin olosuhteisiin, tai vaihtoehtoisesti nähtynä, sopeutumisen epäonnistumaa, mikä voisi olla hyödyllinen katsontakanta koetettaessa ymmärtää koko käynnissä olevaa epidemiologista muutosta ja laajemmin ajateltuna myös avuksi, jos halutaan parantaa mahdollisuuksia hahmottaa ja käsitteellistää juurikin sitä, mitä on ”evolutiivinen lääketiede” (tietyllä tapaa siis neolamarckistista enemmän kuin neodarvinistista tulokulmaa)⁵.

Amerikkalainen biokemisti Martin Pall on pitkään pohtinut biokemiallisia reaktiokehiä, jotka voivat vahvistaa elimistössä tapahtuvan oksidatiivisen stressin vaikutuksia ja tehdä niistä pysyvämpiä, johtaen peroksinitriitin ja muiden hyvin reaktiivisten molekyylien poikkeavan suureen tuotantoon⁶. Nämä reaktiiviset aineet pystyvät vaurioittamaan ja tuhoamaan elimistön toiminnalle olennaisia molekyyliä, kuten entsyymejä. Täytyy kuitenkin muistaa, että paljolti samankaltaisia mekanismeja ja ”noidankehiä” on kuvattu myös muiden sairauksien⁷ taustalta (seikka, jota myös itse Pall alleviivaa puhuessaan tällaisten reaktiokehien löytymisestä sellaisten sairauksien kuten astman, kroonisen migreenin, nivelreuman ja systeemisen lupuksen taustalta - jotka myös usein voivat myös liittyä näihin oireyhtymiin). Ei ole siis sanottua, että nämä reaktiokehät olisivat primaarinen tautimekanismi⁸. On vielä selvittämättä, mitkä ympäristötekijät tarkalleen ottaen voivat toimia yliherkistymistä laukaisevina tekijöinä ja millaisia geneettisiä ja epigeneettisiä tekijöitä niihin liittyy. Toisin sanoen, meidän täytyy kysyä, miksi tämä herkistyminen tapahtuu joillekin yksilöille ja toisille ei, ja minkä vuoksi tämänkaltaiset taudit yleistyvät juuri nyt (eli missä määrin ne ovat osa tämänhetkistä *patocenoottista vallankumousta*).

Jo pitkälti unohdetussa tutkimuksessa, joka julkaistiin Environmental Health Perspectives -julkaisussa vuonna 1998, käsiteltiin puolustusjärjestelmämme yliaktivoitumista tietyissä hormonaalis-aineenvaihdunnallisissa ja psyko-neuro-immunologisissa tautitiloissa. Puolustusjärjestelmä käsittää tässä kummatkin immuunipuolustusjärjestelmämme: kehityshistoriallisesti myös hankittua immuunipuolustusta aikaisemmin vallinneen puolustusjärjestelmän, ns. stressipuolustusjärjestelmän (joka joidenkin tutkijoiden mukaan on erilaisista, epäspesifeistä vaaran signaaleista aktivoituvaa järjestelmää). Kyseisessä tutkimuksessa alleviivattiin, kuinka ylipäänsä epäspesifin immuunijärjestelmän (luontaisen immunitetin) aktivoituminen tapahtuu aina ennen hankitun immuunijärjestelmän (ts. spesifisen immunitetin) aktivoitumista. Monissa ”ympäristöherkkyysairauksissa” sytokiinien ja muiden proinflammatoristen vaarasignaali-molekyylien määrä kasvaa. Sietokyvyn laskua keinotekoisia molekyyliä ja muita kemiallisia/fysikaalisia tekijöitä kohtaan havaitaan aina useammin, kuin myös alentunutta vastetta reagoida erilaisille ärsykkeille, ts. eräänlaista ei-immuunivälitteistä yliherkistymistä, minkä seurauksena puhkeaa monimutkaisia oirekuvia, joissa puolustusjärjestelmäksi tarkoitetut mekanismit aktivoituvat, mutta ne eivät tuotakaan toivottua lopputulosta, sillä pitkään jatkuessaan nämä, mm. oksidatiivinen stressi ja tulehdusmekanismit, itseasiassa vaurioittavat elimistöä.⁹

Ensimmäisinä vuosikymmeninä immunologia keskittyi hankitun, spesifin immunitetin tutkimiseen (immunoglobuliinit, lymfosyytit, lymfosyyttien alaryhmät, sytotoksinen immunitetti jne), mutta vuonna 1994 immunologian toisinajattelija Polly Matzinger ehdotti kiinnostavaa teoriaa, jonka mukaan ennen vakiintumistaan, kehityshistoriallisesti ajateltuna, immuunijärjestelmämme - sekä hankittu immunitetti että luontainen immunitetti -, olivat muotoutuneet puolustautumaan epäspesifejä vaarasignaaleja vastaan. Matzingerin mukaan nämä mekanismit ovat vieläkin aktiivisia ja vaikuttavat jollakin tavoin ainakin tulehdusvälitteisen immunitetin aktivoitumisen alkuvaiheessa, kun immuunivaste aktivoituu tiettyjen kemiallisten ja biologisten tekijöiden seurauksena, jotka solumme tunnistavat vaarasignaaleiksi¹⁰.

Immunologian historijoitsija Arthur Silversteinin mukaan samankaltainen hahmottamistapa toisi uusia ulottuvuuksia jopa immunologian nykyiselle käsitykselle omista kudoksista (self) ja niiden ulkopuolisista tekijöistä (non-self), ja auttaisi uudelleenmuokkaamaan ymmärrystämme näistä ulkopuolisista tekijöistä (non-self), erityisesti mikro-organismien ja virusten suhteen, jotka ovat mahdollisia symbionttisia tekijöitä, joita elimistömme tulisi ”sietää” ja mukauttaa toimintaansa, sen sijaan että se taistelisi näitä vastaan. Kuten ”sietokvyn” perusajatuksessa, jonka

mukaan kaikki vasta-aineet, joita elimistö kohtaa sikiönkehityksen aikana tunnustetaan ”omiksi” ja niistä muotoutuu osa oman elimistön toimintaa, mutta siinä aina merkittävämmässä roolissa, että miljardit mikro-organismit ja virukset elävät meissä immunologisen tasapainon tilassa ja yhteistyössä elimistömme kanssa.

TULEHDUSHYPOTEESI

Joitakin vuosia sitten muutama tutkija esitti hypoteesin, että ajanjaksoina, jolloin ihminen eli jatkuvassa kontaktissa mahdollisten haitallisten taudinaiheuttajien kanssa, osa ihmisistä olisi elänyt jatkuvan kroonisen reaktiivisen tulehduksen tilassa, joka pitkällä aikavälillä on haitallista elimille ja muille kudoksille (sillä seurauksella, että eliniän odote oli lyhyt)¹¹.

Samat hypoteesit siirrettynä uuteen kontekstiin, toisin sanoen vähentyneen mikrobikuormituksen, mutta kasvaneen ympäristön kemiallis-fysikaalisen kuormituksen aikaan (eli altisteiden, jotka voivat olla sekä (epi)genotoksisia että tulehdusta aiheuttavia, kuten erityisesti raskasmetallit ja pienhiukkaset), on saanut tutkijoita pohtimaan, onko teollisessa maailmassa yleistynyt, että ihmiset elävät jatkuvan oksidatiivisen stressin alaisina ja kroonisen matala-asteisen tulehduksen tilassa¹². Esimerkiksi jatkuva ja liian varhain puhkeava systeeminen endoteliitti (vesisuonten seinämien tulehdus) vaikuttaisi edeltävän ateroskleroosin¹³ kehittymistä. Tämä voisi ehkä jopa selittää toisen maailmansodan jälkeisessä Japanissa yhden ”uuden sairauden”¹⁴, Kawasakin oireyhtymän äkillisen puhkeamisen. Japani koki sodan jälkeen dramaattisen muutoksen teollisuustuotannon kasvussa, sama kehitys näkyi sittemmin myös muualla maailmassa. Kawasakin oireyhtymä on lapsuusaikainen verisuonten- ja nivelten tulehdus, joka voi aiheuttaa vakavia sydän- ja valtimovaurioita¹⁵.

Koko kehon tulehdustila ja matala-asteinen oksidatiivinen stressi ovat kuitenkin yleisiä monissa aivan tavallisissa sairauksissa, jotka yleistyvät kaikkialla maailmassa; tällaisia eivät ole pelkästään immunovälitteiset sairaudet (allergiat ja autoimmuunitaudit) vaan endokrinologiset-metabolistiset sairaudet (mm. kakkostyyppin diabetes, liikalihavuus)¹⁶, hermostollis-kehitykselliset -sairaudet (autismi)¹⁷ ja neurodegeneratiiviset sairaudet (Alzheimerin tauti)¹⁸, ja jopa monet eri neoplasiat (kasvaimet)¹⁹. Systeeminen tulehdustila ja kohonnut oksidatiivinen stressi vaikuttaisivat olevan tavallisia myös niin sanotuissa uusissa ympäristösairauksissa (kuten monikemikaaliherkkyys ja krooninen väsymysoireyhtymä).

Tämä epäspesifi, systeeminen matala-asteinen tulehdustila, joka liittyy siis kehityshistoriallisesti hyvin vanhojen mekanismien aktivoitumiseen (Tollin kaltaiset reseptorit, Notch-reiitit), vaikuttaisi näyttelevän merkittävää osaa monien em. sairauksien synnyssä. Tämä liittyy myös suoliston mikrobikannan varhaiseen muuntumiseen²⁰. Tässä yhteydessä on hyvä muistaa, kuinka tulemme muokanneeksi pikkulasten suolistoflooraa mm. lisääntyneiden keisarinleikkausten (äidin suolistofloorasta tulisi siirtyä synnytyksen yhteydessä pohja lapsen myöhemmälle suoliston mikrobikannalle), antiseptisten aineiden kasvaneen käytön ja eritoten äidin tai lapsen itsensä varhaislapsuudessa käyttämien antibioottien myötä²¹. Mikrobikanta nimittäin vaikuttaa suurella määrällä ruuansulatuskanavan²² ja hermoston kehittymiseen sekä immunokompetentin järjestelmämme oikeansuuntaiseen kehittymiseen (erityisesti T-reg lymfosyyttien ja niiden alaryhmien osalta, jotka liittyvät sietokykyymme, ja joiden muutokset voivat olla yksi avain sairauskehityksen käynnistymiselle ja tulehdusta lisäävien mekanismien aktivoitumiselle).

ETENEVÄ PANDEMIA

Nämä oleelliset tiedot auttavat meitä ymmärtämään epidemiologisen muutoksen taustoja, muutoksen joka ainakin meidän leveysasteillamme tarkoittaa muutosta infektio-taudeista degeneratiivisiin, ”dysreaktiivisiin” ja tulehduksellisiin kroonisiin sairauksiin. Olemme eläneet tämäläysojen nyt vähentyneiden ulkosyntyisten sairauksien kanssa vuosituhansia, esimerkiksi tuberkuloosi, hepatiitti A, ”reumatismi”.

Tämä tautiryhmien muutos, patocenootin muutos (käytämme Grmekin metaforaa) on evolutiivisessa aikaperspektiivissä äärimmäisen nopea, muutaman vuosikymmenen mittainen, ja kertoo vääjäämättä ympäristön muuntumisesta ja meidän elinjärjestelmiemme kykenemättömyydestä vastaanottaa ja reagoida kyseiseen muutokseen. Tämä epidemiologinen muuntuma on alkanut pohjoisesta teollistuneista maista, yhteiskunnallisen muuttumisen kanssa ajallisesti yhtenevästi, ja laajenee nyt maailmanlaajuisesti, joissain tapauksissa jopa nopeammin eteläisellä pallonpuoliskolla.²³

HYGIENIAHYPOTEESI

Tätä muutosta on selitetty monin tavoin. Yksi yleisesti käytetyistä hypoteeseista on ns. hygieniahypoteesi. Hieman yksinkertaistettuna tämä hypoteesi lähtee siitä, että liiallinen hygienia ts. mikrobikontaktien puute varhaislapsuudessa voi muuntaa meidän immuunijärjestelmämme toimintaa ja heiluttaa sen tasapainoa. Erityisesti viivästyttämällä elimistön lymfosyyttipopulaation tasapainon siirtymistä TH2-painotteisesta immuunijärjestelmästä (oleellinen, jottei äiti ala reagoida sikiöön hylkivästi) kohti TH1-painotteisuutta, jota tarvitaan, jotta elimistö voi suojautua ulkoisia uhkia vastaan²⁴.

Nykyisin tiedetään, että tämä skeema on liian yksinkertaistettu. Lähinnä siksi, että meidän immuunijärjestelmämme ei toimi vain yksisuuntaisesti TH2 tasojen epätasapainon pohjalta (ja täten edistäen allergioiden kehittymistä sensu stricto) vaan yleisemmin myös autoimmuunimekanismien aktivoitumisen kautta (liiallinen TH1) ja, etenkin, erilaisten epäspesifisten sietokyky- ja reaktioherkkyys -mekanismien pohjalta (jotka osittain selittyvät suoliston mikrobiflooran varhaisilla häiriöillä). Nimenomaan käynnissä olevan epidemiologisen transition monimutkaisuus ja monimuotoisuus kuvastaa hygieniahypoteesin riittämättömyyttä²⁵.

Toisekseen elimistön mikrobiflooraa käsittelevässä tutkimuksessa, erityisesti suolistoflooraa ja probioottien käyttöä käsittelevässä tutkimuksessa on osoitettu elimistön mikrobiflooran merkitys immuunijärjestelmän terveille kehitymiselle (ja erityisesti vahvan sietokyvyn kehitymiselle).

Kolmanneksi, on havaittu, että isännän ja mikrobiston välinen vuorovaikutus ei vaikuta pelkästään immuunivälitteisten sairauksien kehittymiseen, vaan myös länsimaisten, enemmän tai vähemmän elämäntapoihin liitettyjen tulehdussairauksien kuten liikalihavuuden ja kakkostyyppin diabeteksen/metabolisen oireyhtymän kehittymiseen. Erityisesti on havaittu tämäntapaisten muutosten vaikuttavan elimistön taipumukseen säilöä energiaa ja voivan liittyä liikalihavuuden kehittymiseen²⁶.

Epidemiologiset, kliiniset ja kokeelliset eläintutkimukset ovat osoittaneet, että altistuminen ravinnon kautta ei-patogeenisille mikro-organismeille elämän ensimmäisten vuosien aikana antaa suojaa ei vain igE-välitteisiä allergioita vastaan vaan myös ykköstyyppin diabetesta ja tulehduksellisia suolistosairauksia vastaan, ja että mikrobittomilla eläimillä on vakavia puutteita immuunijärjestelmän toiminnassa ja niillä ilmenee liiallista immuunivastetta erilaisille tekijöille.

Monet tutkijat ovat alleviivanneet, että tällä kaikella on hyvin vähän tekemistä hygienian kanssa, sanan varsinaisessa merkityksessä, ja että termi voi olla harhaanjohtava. Tilalle on ehdotettu toista muotoilua, kuten termiä mikrobivajehypoteesi.²⁷

Jos tiivistetään todella paljon, voidaan todeta, että hygieniahypoteesi tukee ja tietyssä määrin osoittaa, että pandemiamainen immunovälitteisten ja yleisemmin kroonisten ja tulehdusvälitteisten rappeumasairauksien kasvu saattaa olla

- Toisaalta seurausta ympäristötekijöiden muuntumisesta, jotka vaikuttavat "luonnollisiin" mikrobi- ja parasiittijärjestelmiimme (jotka ovat "kouluttaneet" ja muokanneet puolustusjärjestelmiämme miljoonien vuosien ajan), ja että etenkin ympäristötekijät vaikuttavat suoliston mikrobiflooraan. Mikrobifloora sekä luo että säätelee immuunijärjestelmämme kehittymistä ja myös osallistuu aktiivisesti tämän järjestelmän toimintaan.

- Toisaalta seurausta kehityksen muutoksista ja puolustusjärjestelmän spesifien toimintojen muuntumisesta (jotka liittyvät toisiinsa) (jälkimmäisiä ovat esimerkiksi TH2-TH1 painopisteen muuntumisen viivästyminen, sietokyky-mekanismien epäsäännöllisyys jne).

BARKERIN HYPOTEESI

Hygieniahypoteesia paljon kiinnostavampi sairauksien syntyä käsittelevä hypoteesi on Barkerin hypoteesi, sillä se kykenee kattavammin selittämään tautikentässä tapahtuneita monenlaisia muutoksia. Kyse on hypoteesista, joka liittyy aikuisiällä puhkeavien sairauksien kehitysaikaiseen alkuperään (sikiöaikaiseen, epigeneettisesti välittyvään)²⁸.

Jotta voi avata, mistä tässä hypoteesissa on kyse, täytyy ensin kuvata toinen avaintermi: sikiöaikainen ohjautuminen (engl. fetal programming)²⁹. Tämä ei tarkoita pelkkää sikiön kehittymistä termin kapeassa merkityksessä, vaan tällä spesifillä käsitteellä kuvataan äärimmäisen hienosyistä ja monimutkaista uuden kokonaisuuden ohjelmoitumisprosessia, joka määrittää kehittyvän yksilön kyvyn reagoida ympäristön kautta tulevaan informaatioon ja signaaleihin (eli siis myös äidin kautta tuleviin, esim. äidin ravinnon kautta saatava informaatio).

Ohjelmoitumisen aikana kehittyvä alkio/sikiö ottaa vastaan ulkoa tulevaa informaatiota, reagoi siihen ja sopeuttaa itseään tähän informaatioon. Tänä ajanjaksona miljardit solut erikoistuvat ja jakautuvat, ja ovat siis hyvin plastisia, muovautumiskykyisiä. Ulkoa tuleva informaatio vaikuttaa epigeneettisten mekanismien välityksellä näihin soluihin ja koko tähän kehitysprosessiin, ja samalla solut ohjelmoituvat tulevaa varten. Solut ovat tässä vaiheessa hyvin alttiita kromatiinimuutoksille ja DNA:han varastoituville merkinnöille (geenien ohjautumiseen myöhemmin vaikuttavat epigeneettiset merkinnät, ”lukuohjeet”). Koko molekulaarinen ”verkosto” mukautuu ja ohjelmoituu, mikä on tarkoituksenmukaista: yksilö lukee rakentuessaan ympäristön merkkejä ja ohjelmoi elimet ja kudokset rakentumaan ja toimimaan tämän mukaan³⁰.

Tämä merkitsee sitä, että koko elimistömme rasvakudoksesta keskushermostoon ja lihaksiin on muokkaantunut sekä DNA:n sisältämän informaation että ympäristöstä tulevien signaalien perusteella. On aina selvempää, että jos tämä sikiön ohjelmoitumista ohjaava varhaislapsuudessa saatu informaatio on vääristynyttä ja poikkeaa siitä, missä yksilö tulee elämään, ohjelmoitumisessa tapahtuu häiriö, jonka seuraukset vaikuttavat yksilöön haitallisesti koko sen elinkaaren ajan³¹.

Näiden ohjelmoitumisessa tapahtuvien häiriöiden yhtenä mahdollisena syynä näyttäisivät olevan erilaiset kemialliset yhdisteet, yleisemmin kaikkialla yleistyneet haitalliset aineet kuten raskasmetallit, hormonaaliset haitta-aineet ja ultrapienet hiukkaset, joille sikiö ja äiti altistuvat raskausaikana. Monet näistä yhdisteistä eivät ole suoranaisesti solutoksisia, eli kykeneviä vahingoittamaan suoraan solun DNA:ta, vaan voivat sen sijaan toimia epigenotoksisesti: niiden toksisuusvaikutus tulee esiin epigeneettisten mekanismien kautta. Ne vaikuttavat genomien ”softaan”, kudosten ohjelmointiin. Tällä tavoin, ja siinä suhteessa missä epigenotoksisille yhdisteille altistutaan, huomioiden kuinka haavoittuvassa vaiheessa solut ovat (kriittiset kehitysvaiheet), kudostemme ohjelmoituminen häiriintyy, joka päivä, erilaisten fysikaalis-kemikaalisten altisteiden aiheuttamana, jotka sotkevat kudosten ja solujen rakentumista ja erikoistumista.

ELIMISTÖN EPÄONNISTUNUT SOPEUTUMISYRITYS

Sekä hygieniahypoteesissa että barkerin hypoteesissa (/hypoteesissa sikiöaikaisen kehityksen aikaisesta ohjelmoinnin häiriintymisestä), on kummassakin kyse samasta asiasta: ympäristön muutoksesta ja elimistömme reagoitakyvyn muuttumisesta. Sama pätee myös tulehdushypoteesiin. Kyseessä on altistuminen ympäristömyrkyille, yhä varhemmin, jo kohdussa ja varhaislapsuudessa, kun kudokset ja elimet ovat vasta kehittymässä, ja tämän kehitysprosessin aikainen epigeneettisen ohjelmoinnin häiriintyminen³².

Tiedetään esimerkiksi, että pienhiukkaset, jotka voivat sisältää mm. raskasmetalleja, polyaromaattisia hiilivetyjä ja dioksiineja, pystyvät kulkeutumaan kaikkien elimistön suojamuurien lävitse: istukan, veriaivoesteen, endoteelin,

solukalvon ja tumakalvon, vaikuttaen suoraan geenien ilmentymiseen ja kohdesolujen geneettiseen ja epigeneettiseen tasapainoon³³. On todistettu, että ultrapienet hiukkaset kykenevät vaikuttamaan lymfosyyttien erikoistumiseen ja näin ollen muuttamaan kokonaisten lymfosyyttiyhteisöjen (populaatioiden) koostumusta ja reagoitakykyä, aiheuttaen näin ollen mm. yllämainittua puolustusjärjestelmän epäasianmukaista reaktioherkkyyttä³⁴.

Tämän lisäksi on havaittu ultrapienien hiukkasten kykenevän tunkeutumaan mitokondrioihin ja aiheuttamaan systeemistä oksidatiivista stressiä, joka on todennäköisesti yksi tärkeimpiä tautimekanismeja näissä sairauksissa ja joka taas avaa tietä muille haitallisille mekanismeille (kuten Martin Pallin kuvaamille reaktiokehille). Nämä tautimekanismit, yhdistettynä siihen, että altistumme aina varhemmin lapsuudessa yhä kattavammalle ”ympäristöongelmalle”, ovat johtaneet siihen, että oksidatiivisesta stressistä ja koko kehon kattavasta endoteliitistä (joka voi johtaa ateroskleroosiin ja moniin muihin sairauksiin) on tullut laajalle levinnyt todellisuus. Tästä taas seuraa monia erilaisia kroonisia rappeumasairauksia, mukaan lukien kasvaimia³⁵.

Kaikki edellä kuvattu huomioiden, liittyen tautikentän muutokseen ja uusien sairauksien ja oireyhtymien ilmaantumiseen - jotka voivat kertoa sopeutumisen häiriöstä näin nopeaan ympäristönmuutokseen (vai olisiko parempi sanoa lisääntyvästä sopeutumisyritysten epäonnistumisesta) – voidaan kysyä kuinka järkevää on koettaa löytää ratkaisua geeneistä. Siitä, että mutaatioilla ja polymorfismeilla voitaisiin selittää yksilön alttius tietyille yksittäiselle sairaudelle (tämä on kuitenkin aina harvinaisempi näkökulma, johtuen siitä että se pohjautuu jo vanhanaikaiselle käsitykselle DNA:sta). Sen sijaan tässä on kyse laajemmasta, pääasiassa epigeneettisesti välittyvästä häiriötilasta kohdussa ohjelmoitujen solujen sekä kudosten ja niiden kohtaaman ympäristön välillä, joka muuttuu aivan liian nopeasti.

Tämän vuoksi on aika hylätä lineaarinen, deterministinen geenikeskeinen ajatusmalli, jonka mukaan informaatio on nimenomaan DNA:ssa, ja että se olisi jonkinlainen ”perustaso”, jossa ilmenevät sattumanvaraiset harvinaiset virheet johtaisivat sairauksiin.

2000-luvun molekyylibiologiassa (ja vihdoinkin myös ENCODE-hankkeessa) genomi nähdään monimutkaisena koko kehon kattavana molekyyllisenä verkkona, joka on jatkuvassa vuorovaikutuksessa ympäristönsä kanssa³⁶. Tuhannet keinotekoiset molekyylit (ksenobiootit), raskasmetallit, ultrapienet hiukkaset ja jopa taajuudeltaan jatkuvasti muuttuvat sähkömagneettiset kentät pystyvät altistuksen ollessa jatkuvaa muuttamaan geenien toimintaa, aiheuttamaan tätä kautta muutoksia solutasolla ja pitkän ajan kuluessa myös muuttamaan solujen geneettistä tasapainoa.

Epigenetiikalla ei siis tarkoiteta vain geenin ”lisäkodeja” (DNA:n luentamerkkejä, jotka määrittelevät miten geeni luetaan eli miten se toimii ja ilmenee) vaan genomien välttämätöntä osaa, kompleksista molekulaarista verkkoa, joka reagoi ympäristön viesteihin, toisin sanoen: joka on elävä.

VAARAN MERKKEJÄ

Yksi erityisen tärkeä epigenomin osa ovat niin sanotut histonien hännät. Niistäkin meidän tulee uudistaa ymmärrystämme. Ne eivät ole vain rakenteellinen DNA:n osa, vaan tavallaan DNA:n antennit, vastaanottimia, jotka toimivat yhteistyössä ympäristöstä tulevia viestejä lukevien entsyymien kanssa, jotka välittävät soluille elintärkeitä viestejä³⁷.

Toinen tärkeä osa on mikroRNA-verkosto. Nämä RNA:t ”pyörivät” DNA:n ympärillä hoitaen monia tärkeitä tehtäviä liittyen geenien lopulliseen ilmentymiseen (luultavasti ymmärrämme näitä vielä hyvin vaillinaisesti). Nämä tehtävät ovat sekä itse DNA:n transkriptioon että sen jälkeisiin tapahtumiin liittyviä. MikroRNA:t huolehtivat lisäksi informaation välittämisestä yksittäisen genomien osan sisällä ja myös eri osien välillä, jopa silloin kun ne sijaitsevat eri soluissa kaukana toisistaan.³⁸

Jos ympäristöstä tulevat signaalit ja informaatiot ovat ”odotettuja”, ts. sellaisia joihin olemme tottuneet miljoonien vuosien evoluution aikana, tämä äärimmäisen kompleksinen koneisto toimii häiriöttä ja sekä solulle että koko organismille tarkoituksenmukaisella tavalla.

Mutta jos solujen sisällä, suorassa kontaktissa DNA:han ja tähän monimutkaiseen koneistoon, jonka täytyy lukea, korjata ja muokata DNA:n toimintaa, on jatkuvasti raskasmetalleja, pienhiukkasia ja erityisesti elimistön omia komponentteja matkivia yhdisteitä kuten hormonaalisia haitta-aineita, jotka sananmukaisesti huijaavat genomia aikaansaaden turhia ja solulle itselleen haitallisia kehityskulkuja, koko molekyyliverkoston tasapaino horjuu ja tämän seurauksena meidän elimistöjemme toiminnot häiriintyvät, muuttuvat epätarkoituksenmukaisiksi.

Todennäköisesti myös sähkömagneettinen säteily voi olla yksi olennainen lisätekijä, joka aiheuttaa häiriötä tämän monisyisen ja herkän järjestelmän toiminnassa. Monet väittävät, että koska sähkömagneettinen säteily ei ole ionisoivaa, ts. sen energia ei riitä muuttamaan elektronien sähkövarauksia tai rikkomaan DNA:n kaksoiskierrettä, se ei olisi mutageenista eikä karsinogeenistä. Tämä on jälleen kerran hyvin yksinkertainen ja karkea näkökanta. On havaittu, että sähkömagneettinen säteily, joka on eri taajuista kuin se, mihin olemme pitkän evoluutiomme aikana tottuneet, vaikuttaa erityisesti tiettyjen geenien promoottoreihin, johtaen jatkuvaan stressihormonien tuotantoon.³⁹

Palaamme siis teoriaan luonnollisen immunitietin hälytysjärjestelmien pysyvistä aktivoitumisesta. On itseasiassa epätodennäköistä, että tietyt säteilytaajuudet stimuloisivat nimenomaan tiettyjä DNA:n sekvenssejä. Sen sijaan on todennäköisempää, että stressiproteiineja koodaavien DNA-sekvenssien aktivoituminen on DNA:n hätäratkaisukeino, kun se tunnistaa uudentyypisen vaaratekijän (uusi säteilytaajuus). Tämä reaktio ei koske mitään tiettyä yksittäistä kudosta. On havaittu, että nämä stressihormonit (pääasiassa HSP70) kykenevät kulkemaan solusta ja kudoksesta toiseen ja välittämään vaarasignaalia, kärjistäen ilmaistuna: välittämään stressiaaltoja kudoksesta toiseen.⁴⁰

BIOEVOLUTIIVISEN PROSESSIN OIKOSULKU

Lopuksi tässä täytyy palata siihen, että meidän kehomme on kahden eri kehityskulun tulos – yhden lyhytkestoisen ja toisen hyvin pitkäaikaisen: sikiöaikaisen ohjelmoitumisen (ontogeneesi) ja lajinkehityksen (fylogeneesi). Ja tätä taustaa vastenhan yhdeksän kuukauden sikiöaika on elämämme tärkein ajanjakso. Tänä aikana ihmisen elimet ja kudokset ”ohjelmoituvat” kaiken sen informaation perusteella, jota ympäristöstä saamme ja jota vanhempamme ja esivanhempamme ovat ympäristöstä saaneet⁴¹, jotta pystyisimme parhaiten sopeutumaan elämään tällä maapallolla.

Tämä kaksinkertainen prosessi takaa sen, että elimistöllämme on kaksi erityyppistä muistia: yksi pitkäaikainen muisti (DNA, tai kuten jotkut tutkijat ovat määritelleet: genomimme hardware)⁴². DNA sisältää lyhyesti ilmaistuna koko ihmislajin ”geneettisen ohjelman” ja tiettyjä yksilöllisiä, ilmiäisiä määrittäviä erityispiirteitä. Tämän lisäksi meillä on toinen muisti, proteiinirakenteisten histonien ja entsyymien, pienten signaalimolekyylien ja mikroRNA:n muodostama järjestelmä, joka on genomien joustavampi, muokkaantumiskykyisempi osa (genomin ”software”, käyttöjärjestelmä, eli juurikin epigenomi). Tämän järjestelmän vastuulla on yhdeksän kuukauden kuluessa pystyä huolehtimaan toimivan molekyyliatasapainon muodostumisesta, jotta jokainen solu olisi oikein varusteltu rakenteellisesti ja toiminnallisesti koko elämänmittaiselle taipaleelle.

Meidän elimistömme, kuten jokainen monimutkaisempi olento, muodostuu miljardeista soluista, joista jokaisessa on yksi ja sama DNA (tai oikeammin kaksi, joista kumpikin tulee yhdeltä vanhemmalta) mutta joista jokaisessa on erilainen ”epigeenistö”, joka määrittää, millainen ilmiäsu (”tulos”, fenotyyppi) geenien perusteella kulloinkin syntyy ja miten se jatkossa toimii. On aina selvempää, että nämä kaksi DNA-sekvenssiä pysyvät suhteellisen muuttumattomina koko elämän ajan, mutta epigenomi sen sijaan muuntuu ja muuttuu jatkuvasti ympäristöstä ja elimistöstä itsestään tulevan informaation perusteella⁴³. Nämä muutokset ovat osittain ohjelmoituja (valmiiksi ohjelmoituja tuottamaan esim. fysiologisia muutoksia tietyissä kehitysvaiheissa) ja osittain taas auto-moduloituja eli reagoimiskykyisiä solun, kudoksen tai koko organismin akuutimpia tarpeita varten.

Näiden huomioiden, vaikkakin hyvin yleisluontoisten, perusteella voimme jo todeta, että kaikki fenotyyppiemme variaatiot (sekä fysiologiset että patologiset) täytyisi nähdä ja tutkia seurauksena epigenomin ja ympäristön jatkuvasta vuorovaikutuksesta, eli toisin termein: genomien softan muuntumisena. Tämä ”muuntunut softa” kykenee muokkaamaan soluvastetta, sopeuttamaan sitä ajan kuluessa ja lopulta se siis muuntaa itse hardwaren, geenien, suhteellisen stabiilia toimintaa. Meidän on välttämätöntä ymmärtää, että vain epigenomivetoinen, häiriötön ohjelmoituminen sikiökehityksen aikana luo pohjan häiriöttömälle yksilönkehitykselle, harmonisen fenotyypin syntymiselle ja geenien (hardwaren) ongelmattomalle käytölle. Kun taas vääristyneen informaation (”saastunut ympäristö”) aiheuttamat varhaiset häiriöt epigeneettisessä ohjelmoitumisessa aiheuttavat ohjelmoitumisen epäonnistumisen ja saavat aikaan geneettisten ja toiminnallisten stressimekanismien aktivoitumisen.

On tärkeää huomata, että tämä tulee samanaikaisesti esiin sekä molekulaarisella, systeemisellä että evolutiivisella tasolla: käytännöllisesti katsoen lähes kaikki sairaudet, joissa on havaittavissa selkeää kasvua (astma, allergiat ja muut immunovälitteiset sairaudet, lasten psykoneurologisen kehityksen häiriöt ja aikuisten neurodegeneratiiviset sairaudet, ateroskleroosi ja sydän- ja verisuonitaudit, liikalihavuus, metabolinen oireyhtymä, insuliiniresistenssi/diabetes 2, syövät ja erityisesti ns. uudet ympäristösairaudet), voitaisiin paremmin määritellä ja niitä voitaisiin paremmin ymmärtää, jos ne nähtäisiin biologisen, pääasiassa (epi)geneettisen rasituksen tuloksena, joka vaikuttaa koko lajiimme ja todennäköisesti samankaltaisesti kaikkiin muihinkin monimutkaisiin eliöihin ja organismeihin, jotka altistuvat ympäristön saastumiselle⁴⁴ ja muille tämän dramaattisen ympäristömuutoksen erilaisille seurauksille⁴⁵.

Miten tilanne pitäisi ymmärtää, kun tiedetään, että erilaiset altistukset ja ravintoainepuutokset voivat aiheuttaa diabetesta ja liikalihavuutta, erityisesti sikiöaikana tapahtuvan ohjautumisen kautta, ja tiedämme että nämä muutokset voivat periytyä useille seuraaville sukupolville? Voidaan todeta, että diabetes- ja liikalihavuuspanemiassa ei ole kyse pelkästään tiettyjen ”tautitilojen” merkittävästä yleistymisestä, vaan jopa koko ihmislajia koskevasta fenotyypin (ilmiasun) muuttumisesta. Tätä fenotyypin muutosta ei voi käsitellä yksittäisenä ilmiönä, vaan se pitää sisällyttää ja ymmärtää yleisemmin osaksi tautikentän muuttumisprosessia.

Tätä kautta pitäisi olla selvää, että vähentämällä altistusta erilaisille haitallisille ympäristötekijöille (primaarinen ennaltaehkäisy), etenkin elinkaaren varhaisissa vaiheissa, saattaisimme kyetä jarruttamaan yllä kuvattua tautikentässä tapahtuvaa muutosta ja vähentämään räjähdysmäisesti kasvavien ympäristösairauksien määrää. Tämän vuoksi monikemikaaliherkkyyteen, krooniseen väsymysoireyhtymään tai sähköherkkyyteen sairastuneet ja muut ympäristösairaat tulisi nähdä hälytysmerkkeinä kollektiivisesta altistumisesta epigenotoksille yhdisteille, merkkeinä sellaisesta altistumisen tasosta, joka on ylittämässä kaikkien sietokyvyn ja jonka huomattavaan vähentämiseen tulisi pyrkiä.

SAIRAUDEN KÄSITE NYKYAIKAISESSA LÄÄKETIETEESSÄ

Tämän pohjalta nousee esiin oleellinen kysymys: mitä meidän tulisi ymmärtää käsitteellä *sairaus*? Onko järkevää ymmärtää sairauksia ontologisesti määriteltynä kokonaisuuksina (jotka määritellään oirekuvan, fysiopatologian tai molelyllisten parametrien perusteella)? Vai olisiko järkevämpää puhua yksittäisistä tapauksista, yksittäisistä ”sairaista” (lähestyen sairauksia enemmän kehityskulkuina – yksilöllisinä tai kollektiivisinä)? Ja edelleen: jos tunnistamme sairauksien olemassaolon, mitä tällä termillä tarkoitetaan? Mistä asti niiden ”olemassaolo” on ollut varmaa? Ja vielä: onko todella järkevää ajatella, että esiintyy sairauksia/oirekokonaisuuksia/taudinkuvia, jotka ovat tarkkaan määriteltävissä ja riippumattomia ympäröivistä olosuhteista ja historiasta, joka ne on tuottanut?

Jos yksinkertaistetaan keskustelu äärimmilleen, voidaan sanoa, että viimeisten kahdensadan vuoden aikana on siirrytty tarkastelemaan sairauksia tarkkaan määriteltävissä olevina kokonaisuuksina (erään lääketieteen historioitsijan mukaan tässä on jopa kyse niin vahvasta ”esineellistämisestä”, että se yksinkertaistaa todellisuutta jo virheellisestikin⁴⁶): ensin sairauksia on luokiteltu kokonaisuuksiksi oireiden ja sairauden merkkien mukaan, sen jälkeen fysiopatologisten tautimekanismien perusteella ja lopulta molekyyliperustan mukaan, jonka puitteissa ainakin alussa molekulaarisen lääketieteen tulokulma oli hyvin kapea. Esimerkiksi 1900-luvun alkupuolella Sir Archibald Garrodin esittämät käsitykset^{47, 48} ja ”yksi geeni, yksi entsyymi” -hypoteesi, jonka Beadle ja Tatum esittivät

vuonna 1941⁴⁹, jonka mukaan kukin geeni koodaa yhtä entsyymiä, yhtä proteiinituotetta lineaariseen tapaan, yleisemmin ominaisuuden sijaan. Hieman samaan tapaan asiaa lähestyivät Linus Paulingin esittämät ensimmäiset molekyyli mallit. Juurikin Paulingin nerokkaat ja uraauurtaat kirjoitukset, erityisesti Science-lehdessä vuonna 1949 julkaistu kirjoitus⁵⁰ sirppisoluanemiasta molekylaarisena sairautena, osoittaa tulokulman merkittävät mahdollisuudet mutta myös siihen liittyvät riskit. Tämä tulokulma on dominoinut biolääketieteellistä keskustelua yli puolen vuosisadan ajan. Systemisemmässä ajattelutavassa, sen sijaan, DNA nähdään "tietovarastona", jota epigeneettinen verkosto voi loputtomasti muokata, ohjelmoida ja kääntää erilaisiksi lopputulemiksi.

Modernin lääketieteen yksi selvä rajoite tulee siitä, että se noudattaa liiallisen lineaarista linjaa tautimekanismien arvioinnissa ja etenkin lääketieteellisessä tutkimuksessa. Haetaan yhtä tiettyä syytä, joka johtaa vaikutukseen/sairauteen, ja kun mahdollista, myös yhtä tähän tilaan sopivaa hoitoa (lääkettä). Tämä on johtanut siihen, että painotus on siirtynyt toissijaisten syiden ja välittömien hoitovaikutusten tutkimiseen, ja tätä kautta onkin saavutettu etuja ja merkittävää menestystä akuuteissa sairauksissa, joiden syyt ovat ulkosyntyisiä (erityisesti bakteeri- ja loissairauksissa, jotka olivat merkittävin sairausryhmä 1800-luvulla ja vielä osin 1900-luvulla).

Vähemmän tehokas tämä tulokulma on ollut kroonisten rappeumasairauksien hoidossa (tulehdusperäiset sairaudet, neoplasiat ja erilaiset "disreaktiiviset" sairaudet eli sairaudet, joissa reaktiosta muodostuu lopulta häiriötila). Näistä sairauksista on tullut merkittävin sairausryhmä 1900-luvun viimeisten vuosikymmenien aikana. Tämä lineaarinen tulokulma ei myöskään sovellu nk. uusien ympäristösairauksien ymmärtämiseen, joilla on yhteys akuuttien ulkosyntyisten sairauksien yhtäläiseen vähenemiseen. Ajallinen yhteys on selvä, mutta tätä ei tulisi selittää jälleen kerran lineaaristen ja yksinkertaistettujen mallien pohjalta: että parannukset hygieniassa olisivat aiheuttaneet infektiosairauksien vähentymisen ja olisivat johtaneet – hygieniahypoteesin ensimmäisten esitysten mukaan – jonkin tyyppiseen epätarkoituksenmukaiseen autoimmuuni – reagoivuuteen, tämä vaikuttaa tänä päivänä hyvin yksinkertaistetulta ajatustavalta.

On aina selvempää, että krooniset sairaudet ovat monitekijäisiä: niiden taustalla vaikuttavat geneettiset tekijät ja ympäristötekijät, eikä ole järkevää jumittua vain yhden sairautta aiheuttavan tekijän etsimiseen, oli se sitten ulkoinen taudinaiheuttaja tai sisäsyntyinen tekijä (geeni).

Lue lisää:

Suomeksi:

Ernesto Burgion ja ympäristöepigenetiikan professori Andrea Baccarellin (Harvardin yliopisto) haastatteluihin pohjautuva artikkeli ympäristötekijöiden vaikutuksesta tautikenttään.

Epigenetiikka linkittää ympäristön ja sairaudet.

[http://www.kemia-lehti.fi/wp-](http://www.kemia-lehti.fi/wp-content/uploads/2013/06/Epigenetiikka-linkittaa-ympariston-ja-sairaudet)

[content/uploads/2013/06/Epigenetiikka linkittää ympariston ja sairaudet Kemia-lehti 11.6.13.pdf](http://www.kemia-lehti.fi/wp-content/uploads/2013/06/Epigenetiikka-linkittaa-ympariston-ja-sairaudet)

Artikkeli autoimmuunitautien yleistymisestä.

Autoimmuunitaudit ovat yleistyneet

<http://docplayer.fi/8809040-Autoimmuunitaudit-ovat-yleistyneet.html>

Englanniksi:

Epigenetiikan määritelmistä

Epigenetics, cellular memory and gene regulation

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982216306236>

Kooste - mitä tällä hetkellä tiedämme sairauksien kehitysaikaisesta alkuperästä?

The Endocrine Society's and National Institute of Environmental And Health Sciences (NIEHS):
Summary on the current state of science on DOHaD and on what research on DOHaD can offer in understanding environmental health: Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences

<http://press.endocrine.org/doi/10.1210/en.2015-1394>

Konferenssi sikiöaikaisesta ohjautumisesta ja ympäristötekijöiden vaikutuksesta tähän

The fourth Conference on Prenatal Programming and Toxicity (PPTOX IV) in Boston, October, 2014

Tiivistelmä: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/en.2015-1350>

Esitykset: <http://www.endocrine.org/meetings/pptox-iv>

Luentoja mismatch-teoriasta

Peter Gluckman: Why our world no longer fits our bodies.

Osa 1: <https://www.youtube.com/watch?v=ovfF4cQd38A>

Osa 2: <https://www.youtube.com/watch?v=VSCX4ItMIJ8>

Lähteet

1. Dobzhansky T. (1964). **Biology, Molecular and Organismic**. American Zoologist, 4, 443-452.
2. Strohmman RC. (1997) **The coming Kuhnian revolution in biology**. Nature Biotechnology, 15(3):194-200.
3. Pennisi E. (2012) **Genomics. ENCODE project writes eulogy for junk DNA**. Science, 7;337(6099):1159, 1161.
4. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. (2007) **Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease**. Reproductive Toxicology, 23(3):297-307.
5. Williams GC, Nesse RM. (1991) **The dawn of Darwinian medicine**. The Quarterly Review of Biology, 66(1):1-22.
Weiner H. (1998) **Notes on an evolutionary medicine**. Psychosomatic Medicine, 60(4):510-20
Gluckman PD, Hanson MA. (2004) **Living with the past: evolution, development, and patterns of disease**. Science, 305:1733-1736.
Burgio E. (2010) **Ritorno a Lamarck, alla luce della moderna biologia molecolare**. Omaggio a Charles Darwin, 1809-2009: duecento anni di evoluzionismo, Bruno Massa, Palermo, p. 37-60.
6. Pall M.L. (2000) **Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome**. Medical Hypotheses, 54(1):115-125.
Pall M.L. (2001) **Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite**. Medical Hypotheses, 57(2):139-145.
Pall M.L. (2002) **NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity**. The FASEB Journal, 16(11):1407-1417.
7. Ischiropoulos H, Zhu L, Beckman JS. (1992) **Peroxyntirite formation from macrophage-derived nitric oxide**. Archives of Biochemistry and Biophysics, 298(2):446-451.

- Repine JE, Bast A, Lankhorst I. (1997) **Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease**. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 156(2):341–357.
- Sadeghi-Hashjin G, Folkerts G, Henricks PAJ, Muijsers RP, Nijkamp FP. (1998) **Peroxynitrite in airway disease**. Clinical and Experimental Allergy, 28(12):1464–1473.
8. Marla SS, Lee J, Groves JT. (1997) **Peroxynitrite rapidly permeates phospholipid membranes**. PNAS, 94(26):14243–14248.
Van der Vliet A, Eiserich JP, Shigenaga MK, Cross CE. (1999) **Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract: epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease?** American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 160(1):1–9
Rowat SC.
 9. Rowat SC. (1998) **Integrated defense system overlaps as a disease model: with examples for multiple chemical sensitivity**. Environmental Health Perspectives, 106(1):85-109.
 10. Matzinger, P. (1994) **Tolerance, Danger, and the Extended Family**. Annual Review of Immunology, 12:991-1045.
Matzinger P. (2002) **The Danger Model: A Renewed Sense of Self**. Science, 296(5566):301-305.
 11. Finch CE, Crimmins EM. (2004) **Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans**. Science, 305(5691):1736-9.
 12. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. (2012) **Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation - mechanisms and therapeutic targets**. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 32(8):1771-6.
 13. Libby P, Ridker PM, Maseri A. (2002) **Inflammation and atherosclerosis**. Circulation, 105:1135-43.
 14. Shibuya N, Shibuya K, Kato H, Yanagisawa M. (2002) **Kawasaki disease before Kawasaki at Tokyo university hospital**. Pediatrics, 110(2 Pt 1):e17.
 15. Takahashi M. (1998) **The endothelium in Kawasaki disease: the next frontier**. Journal of Pediatrics, 133(2):177-9.
 16. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. (2009) **Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome**. Discovery Medicine, 8(41):55-60.
 17. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. (2011) **Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome**. Brain, Behavior and Immunity, 25(1):40-5.
Goines PE, Ashwood P. (2012) **Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment**. Neurotoxicology and Teratology, 36:67-81.
 18. Huang X, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI, Rogers JT. (2004) **Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology**. Annals of the New York Academy of Sciences, 1012:153-63.
Tuppo EE, Arias HR. (2005) **The role of inflammation in Alzheimer's disease**. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 37(2):289-305.
 19. Coussens LM, Werb Z. (2002) **Inflammation and cancer**. Nature, 420(6917):860-7.
Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. (2009) **Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability**. Carcinogenesis, 30(7):1073-81.
 20. Sartor RB (2001) **Intestinal microflora in human and experimental inflammatory bowel disease**. Current Opinion on Gastroenterology, 17(4):324–30.
Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. (2004) **Dysbiosis as a prerequisite for IBD**. Gut, 53(7):1057.

21. Blaser MJ. (2006) **Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases** EMBO Reports, 7(10): 956–960.
22. Gilbert SF. (2005) **Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: ecological aspects of animal development.** Journal of Biosciences, 30(1):65-74.
23. Bach JF. (2002) **The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.** The New England Journal of Medicine, 347(12):911-20.
24. Strachan DP. (1989) **Hay fever, hygiene and household size.** The BMJ, 299(6710): 1259– 60
 Bach JF. (2002) **The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.** The New England Journal of Medicine, 347(12):911-20.
25. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. (2003) **The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination.** Nat Rev Immunol (2003); 3:721–32.
26. Isolauri E, Kalliomaki M, Rautava S, Salminen S, Laitinen K. (2009) **Obesity — extending the hygiene hypothesis.** Nestle Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, 64:75–89.
27. Björkstén B. (2009) **The Hygiene Hypothesis: Do We Still Believe in It?** Nestle Nutrition Workshop Series, Paediatric Programme, 64:11-8.
28. Barker DJ. (2001) **A new model for the origins of chronic disease.** Medicine, Health Care and Philosophy, 4(1):31-35.
 Barker, DJ, Eriksson JG, Forsen T. and Osmond, C. (2002) **Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis.** International Journal of Epidemiology, 31(6):1235-9.
29. Lucas A. (1991) **Programming by early nutrition in man.** In: Bock GR, Whelan J, eds. The childhood environment and adult disease. (CIBA Foundation Symposium 156.) Chichester: Wiley, 38-55.
 Godfrey KM, Barker DJ. (2001) **Fetal programming and adult health.** Public Health Nutrition, 4(2b):611-624
 Drever N, Saade GR, Bytautiene E. (2010) **Fetal programming: Early-life modulations that affect adult outcomes.** Current Allergy and Asthma Reports, 10(6):453-9.
30. Kuzawa CW. (2005) **Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments?** American Journal of Human Biology, 17(1): 5–21.
31. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. (2009) **Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms.** Seminars on Reproductive Medicine, 27(5):358-68.
32. Perera F, Herbstman J. (2011) **Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease.** Reproductive Toxicology, 31(3):363-73.
33. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. (1999) **Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus.** Environmental Health Perspectives, 107 Suppl 3:451-60.
 Dejmek J, Selevan SG, Benes I, Solanský I, Srám RJ. (1999) **Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy.** Environmental Health Perspectives 107(6):475-80.
34. Frampton MW, Stewart JC, Oberdörster G, Morrow PE, Chalupa D, Pietropaoli AP, Frasier LM, Speers DM, Cox C, Huang LS, Utell MJ. (2006) **Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans.** Environmental Health Perspectives, 114(1):51-8.

35. Risom L, Møller P, Loft S. (2005) **Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution.** *Mutation Research*, 592(1-2):119-37.
Brauner, E.V., Forchhammer, L., Moller, P., Simonsen, J., Glasius, M., Wahlin, P., Raaschou Nielsen, O., Loft, S. (2007) **Exposure to ultrafine particles from ambient air and oxidative stress-induced DNA damage.** *Environmental Health Perspectives*, 115:1177–1182.
36. Shapiro JA. (2009) **Revisiting the central dogma in the 21st century.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1178:6-28.
37. Strahl B, Allis C. (2000) **The language of covalent histone modifications.** *Nature*, 403: 41–5.
38. Mattick JS, Taft RJ, Faulkner GJ. (2010) **A global view of genomic information - moving beyond the gene and the master regulator.** *Trends in Genetics*, 26(1):21-8.
Stoorvogel W. (2012) **Functional transfer of microRNA by exosomes.** *Blood*, 119(3):646-8.
39. Blank M, Goodman R. (2009) **Electromagnetic fields stress living cells.** *Pathophysiology*, 16(2-3):71-8.
40. Goodman R, Blank M. (1998) **Magnetic field stress induces expression of hsp70.** *Cell Stress Chaperones*, 3(2):79–88.
Mayer MP, Bukau B. (2005) **Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism.** *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(6): 670–684.
41. Gilbert SF. (2005) **Mechanisms for the environmental regulation of gene expression: ecological aspects of animal development.** *Journal of Biosciences*, 30(1):65-74.
Kuzawa CW. (2005) **Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments?** *American Journal of Human Biology*, 17(1): 5–21.
Youngson NA, Whitelaw E. (2008) **Transgenerational Epigenetic Effects.** *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9:233-57.
42. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. (2007) **Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease.** *Reproductive Toxicology*, 23(3):297-307.
43. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M. (2005) **Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins.** *PNAS*, 102(30):10604-9.
44. Bollati V, Baccarelli A (2010) **Environmental epigenetics.** *Heredity*, 105(1):105-12.
Alegría-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. (2011) **Epigenetics and lifestyle.** *Epigenomics*, 3(3):267-77.
45. McLachlan JA. (2001) **Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals.** *Endocrine reviews*, 3:319-41.
Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, Foster PM, Gray CL, Gray LE. (2008) **Fifteen years after "Wingspread" - environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go.** *Toxicological Sciences*, 105(2):235-59.
46. Grmek M. (2005) **Histoire du SIDA.** Payot, Paris.
47. Burgio GR. (1993) **Biological individuality and disease. From Garrod's Chemical Individuality to HLA associated diseases.** *Acta Biotheorica*, 41(3):219-30.
48. Burgio GR. (1994) **The "molecular man": from the concept of diathesis to HLA associated diseases.** *Clinical and Experimental Rheumatology*, 12 Suppl 10:S3-6.

49. Beadle, G. W.; Tatum, E. L. (1941) **Genetic Control of Biochemical Reactions in Neurospora**. PNAS, 27(11): 499–506.
50. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. (1949) **Sickle cell anemia a molecular disease**. Science, 110(2865):543-8.