

Poimintoja ajankohtaisesta tutkimuksesta

Ympäristösairaudet, epigenomi ja metabolomi

Kirjoittanut Katja Pulkkinen

Kansainvälinen syöväntutkimuslaitos IARC järjesti kesäkuussa 2016 konferenssin [Epigenetiikka ja ympäristötekijät syövän synnyssä](#). Konferenssissa käsiteltiin ympäristötekijöiden ja elämäntapojen vaikutusta terveyteen. Uudet tutkimusalat tuovat vähitellen selkoa monisyiseen teemaan.

IARC:n mukaan viimeaikaiset tutkimuslöydökset ovat osoittaneet ympäristöön ja elämäntapoihin liittyvien tekijöiden vaikuttavan elimistömme epigeneettisiin toimintoihin. Toisin sanoen, näiden tekijöiden sysäämänä geeniemme toiminta muuttuu, mutta ilman geneisissä tapahtuvia dna-muutoksia.

Jatkuvasti karttuva tutkimustieto on syventänyt ymmärrystä syövän syntymekanismeista ja siitä, millaisia riskitekijöitä erityyppisiin ympäristötekijöihin ja niille altistumiseen saattaa liittyä. IARC:n konferenssin tavoitteena oli arvioida, missä nyt mennään aihepiirin tutkimuksen suhteen, millaisia asioita erityisesti on tärkeää tutkia lisää ja kuinka tämän hetkistä tietoa voidaan hyödyntää syövän ennaltaehkäisyssä.

Konferenssin esitelmät toivat lisäymmärrystä syövän lisäksi muidenkin sairauksien mahdollisiin syntymekanismeihin ja tarjosivat ajatusravintoa ympäristösairauksista kiinnostuneille. Seuraavassa muutamia poimintoja konferenssiesityksistä ja niihin liittyvistä tutkimuksista.

TOKSISET METALLIT VOIVAT TEHOSTAA TULEHDUSVIESTINTÄÄ

Uusien ympäristösairauksien näkökulmasta yksi mielenkiintoisimmista esityksistä IARC:n konferenssissa oli [Rebecca Fryn](#) esitys toksisista metalleista.

Tutkija Fry Pohjois-Carolinan [työturvallisuus-, terveystieteiden- ja tutkimuskeskuksesta](#) kertoi lapsuuden aikaisen altistumisen seurauksista myöhemmällä iällä, kun kyseessä ovat myrkylliset metallit, kuten arseeni.

Altistuminen tällaisille metalleille tietyissä kriittisissä kehitysvaiheissa on yhdistetty monenlaisiin vakaviin terveyshaittoihin, myös muihin kuin syöpiin, Fry kertoi. ”Monet seurauksista tulevat esiin vasta aikuisiällä, tukien teoriaa terveyden ja sairauden kehitysaikaisesta alkuperästä.”

Tällä alkuperällä Fry tarkoittaa DOHaD-hypoteesia (DOHaD, developmental origins of health and disease). Tutkimuksen pohjalta on hahmottumassa teoria terveyden ja sairauden kehityksellisistä alkuperistä: mille kehittyvä ihminen kohdussa ja varhaislapsuudessa altistuu, vaikuttaa hänen kehitykseensä ja siihen, millaisia seurannaisvaikutuksia tästä altistumisesta aikuisiällä mahdollisesti ilmenee.

Teeman ympärillä käydään vilkasta keskustelua. Tiedetään, että ympäristöaltistusten suhteen tietyt ajanjaksot ovat erityisen kriittisiä myöhemmälle kehitykselle. Altistuminen kehitystä häiritseville tekijöille näinä ajanjaksoina voi tämänhetkisen ymmärryksen mukaan olla kohtalokkaampaa kuin altistuminen vastaaville aineille vähemmän herkässä kehitysvaiheessa.

Fry kertoi tutkimuslöydöksistä, jotka selventävät haitallisille metalleille altistumisen ja myöhemmän sairastumisen molekyyli-tason perustaa. Meksikossa suoritettujen epidemiologisten tutkimusten tulokset osoittaneet altistumisen muuttavan esimerkiksi elimistön tulehdusviestintää geeni- ja proteiinitasolla.

Fryn mukaan tutkimusaineisto viittaa siihen, että tämä muutos aiheutuu epigeneettisten mekanismien kautta, esimerkiksi DNA:n metylaation ja mikro-RNA-transkriptiotekijöiden välityksellä ja että tämä muuntunut viestintä aiheuttaa normaalista poikkeavaa tulehdusvastetta. Elimistö siirtyy pysyvän kiihtyneen viestinnän aikaan, jossa tulehdustason nostoon kehottavia viestejä välittyy jatkuvana virtana.

Löydökset ovat vasta alustavia. ”Sekä meidän tutkimuksemme että muualla käynnissä olevat tutkimukset tulevat avaamaan tarkemmin, mikä merkitys lasten terveyteen on näillä eri metallien aiheuttamilla epigeneettisillä muutoksilla, millaisia metallien yhteisvaikutukset ovat ja mitkä kehitysjaksot ovat altistumisen kannalta kriittisimpiä”, Fry sanoo.

POP-YHDISTEET TEKEVÄT GEENEISTÄ TOIMINTAKYVYTTÖMIÄ

Eurooppalainen Van De Dungen johtama tutkijaryhmä on selvittänyt toisen merkittävän altisteryhmän, pysyvien orgaanisten yhdisteiden eli POP-yhdisteiden, vaikutuksia geenien toimintaan. Ryhmä havaitsi korkeiden POP-tasojen, kuten dioksiinien ja PCB:n, korreloivan muutoksiin laajalla alueella genomissa.

Näille yhdisteille on altistuttu esimerkiksi ravinnon ja rakentamisen kautta.

Koehenkilöillä, joiden elimistössä oli paljon POP-yhdisteitä, geeniaktiivisuudeltaan muuttuneita alueita oli mm. karsinogeneesiä, immuunijärjestelmän, myrkyntoistojärjestelmän ja lääkeainemetabolian toimintaa ohjaavissa geenialueissa.

Tämä geenitoiminnan muuntuminen välittyi metylaation kautta. Metylaatio on yksi geenien ilmentymistä ohjaava mekanismi. Jotkin epigeneettiset muutokset aktivoivat geenejä, toiset sammuttavat niitä. Olemme yksilöinä sellaisia kun olemme siksi, että koko geenivarastostamme, genomista, tietyt geenit aktivoituvat tiettyinä aikoina ja toiset pysyvät sammuneina. Metyloitunut geeni inaktivoituu, eli ei toimi.

Henkilöillä, joilta Van Den Dungenin vetämässä tutkimuksessa mitattiin korkeita POP-pitoisuuksia, useita geenejä oli metyloitunut kullakin edellä kuvatulla alueella. Metyloituneita geenejä olivat esimerkiksi karsinogeneesiin liittyvät BRCA1, MAGEE2 ja HOXA5, immuunijärjestelmän toimintaan liittyvät geenit RNF39 ja HLA-DQB1 sekä myrkyntoistojärjestelmän ja lääkeainemetabolian keskeinen geeni CYP1A1. Nämä geenit siis toimivat normaalista poiketen.

Nämäkin löydökset ovat alustavia, eikä tutkimuksessa selvitetty sitä, millaisiin sairauksiin nämä geenien toiminnan muutokset mahdollisesti liittyivät. Tähän tarvitaan laajempia ja suuremmilla potilasaineistoilla toteutettuja tutkimuksia. Tutkijat pitävät kuitenkin löydöksiä oleellisena pohjana jatkotutkimukselle, kun selvitetään, millä tavoin tämän kaltaiset altistukset vaikuttavat terveyteen ja sairastumiseen.

Kun pohditaan uutta ilmiötä, ympäristöherkkyyksiä, esimerkiksi monikemikaaliherkiltä on [löydetty](#) poikkeavuuksia myrkyntoistojärjestelmän entsyymien toiminnassa ja vierasainemetaboliassa. Muutamissa tutkimuksissa on myös havaittu, että kemikaaliherkällä väestöllä mutaatiot myrkyntoistojärjestelmän geeneissä ovat muuta väestöä yleisempiä. Epigeneettisten muutosten yleisyyttä kemikaaliherkkyyteen sairastuneilla ei ole vielä tutkittu.

Tämän kaltaiset löydökset kemikaalien vaikutuksista geenien toimintaan avaavat mahdollisuuksia myös ympäristöherkkien potilaiden lisätutkimukseen ja kertovat siitä, kuinka moninaisia vaikutuksia arkiset altistukset voivat mahdollisesti aiheuttaa.

METABOLOMI MUUTTUU, MUTTA MITÄ SIITÄ SEURAA?

IARC:n konferenssissa esiteltiin myös [tutkimus](#), jossa selvitettiin kolmen arkisen aineen vaikutuksia elimistön aineenvaihduntatuotteisiin.

Yhdysvaltalaisvetoisessa, Mount Sinain lääketieteellisen instituutin koordinoimassa usean yliopiston yhteistutkimuksessa haluttiin saada ideoita siitä, millaisia metabolisia muutoksia olisi syytä jatkossa selvittää tarkemmin, kun halutaan ymmärtää arkipäiväisten altistusten vaikutuksia elimistön toimintaan ja sairauksien kehittymiseen.

Tutkijaryhmä selvitti kolmen yleisesti käytetyn kemikaalin vaikutuksia koe-eläimillä. Tutkimus tehtiin hiirillä, joita altistettiin pienille määrille kolmea arjessamme tavallista ainetta: dietyylifalaattia, triklosaania ja metyyliiparabeenia.

”Koe-eläimiä altistettiin hyvin alhaisille määrille näitä ympäristömyrkkyyä, sillä tavoitteenamme oli ymmärtää nimenomaan matala-asteisen altistuksen vaikutuksia. Sellaisen, jolle ihmiset arjessaan oikeasti altistuvat”, kertoo tutkija Sanders Houten tutkimusryhmästä.

Altistukselta säästyneen verrokkiryhmän lisäksi ryhmä tutki jokaista ainetta erikseen ja yksi hiiriryhmä sai kaikkia kolmea kemikaalia. Kaikissa kemikaalikombinaatioissa osa hiiristä sai altistusta koko elämänsä ajan, osa vain esipuberteetti-iässä ja osa puberteetti-iässä. Tarkoitus oli selvittää herkkien kehitysvaiheiden aikana saadun altistumisen vaikutuksia, kuten raskasmetallitutkimuksessa tehtiin.

Tutkijat analysoivat 550 eri aineenvaihduntatuotetta, metaboliittia. Näistä 162:ssa havaittiin tilastollisesti merkittäviä eroja altistumisen seurauksena.

”Se, että yhteensä 550 analysoidun metaboliitin joukosta löysimme merkittäviä muutoksia 162 kohdalla, on vähintäänkin yllättävää, näin alhaisilla altistusmäärillä. Tällaisiin löydöksiin tulee suhtautua suurella varauksella ja nyt tärkeintä on keskittyä toistamaan mielenkiintoisimmat löydökset. On tärkeää valita olennaiset jatkotutkittavat metaboliitit ja tutkia näitä isommilla eläinmäärillä. Meidän analysoimamme metaboliittimäärä oli niin valtava.”

Sanders painottaa, että koe oli kokeiluluonteinen ja sanoo, ettei tuloksista voi vetää jatkotutkimustarpeen lisäksi muunlaisia johtopäätöksiä, sillä tutkimuksessa oli muutamia merkittäviä rajoitteita. Kun tutkittavana on hyvin monia eri altisteryhmiä ja kussakin ryhmässä vain vähän näille aineille altistuvia hiiriä, ei voida saavuttaa varmoja tutkimustuloksia. ”Joukossa voi olla virheellisiä löydöksiä, vaikka niitä pyrittiin minimoimaan monin eri keinoin”, Sanders sanoo.

”Lisäksi näin pienillä määrillä eläimiä kussakin ryhmässä seurannaissairauksien luotettava tutkiminen on mahdotonta, etenkin kun ei ole tietoa siitä, minkälaista seurannaisvaikutusta (fenotyyppiä) pitäisi hakea ja kuinka yleistä sen esiintyminen voisi olla. Korostuneita toksisuusvaikutuksia ei näillä altistusmäärillä saada esiin. Monissa eläinkokeissa käytetään suurempia altistusmääriä.”

Tutkimuksen tarkoitus olikin hakea nimenomaan kiinnostavia seikkoja, joita olisi olennaista selvittää lisää. Sanders kertoo omien suosikkiensa jatkotutkimuksiin liittyvän siihen, miten DEP vaikuttaa sulfonaatioon ja triklosaani plasmalogeeneihin.

Sulfonaatio liittyy solujen väliseen viestintään, ja siinä tapahtuvat häiriöt voivat olla osallisina solujen kasvuun, geenien ilmentymiseen ja solukuolemaan liittyviin prosesseihin ja liittyä moniin erilaisiin sairaustiloihin. Plasmalogeenejä on useissa kudoksissa, kuten sydämessä, immuunijärjestelmässä ja erityisesti hermostossa. Se on olennainen osa myeliiniä, joka päällystää hermosolujen aksoneita, ja sen puute aiheuttaa häiriöitä hermoston kehityksessä.

”Tällaiseen jatkotutkimukseen olisi hyvä saada sisällytettyä myös tutkimusta siitä, millaisiin sairaustiloihin nämä erilaiset metaboliset muutokset liittyvät”, Sanders sanoo.

MIKSI NÄMÄ POIMINNAT?

Erilaisiin ympäristötekijöihin liittyvää tutkimusta kertyy lisää päivittäin. Yllä kuvatut tutkimukset eivät ole kiinnostavuudestaan huolimatta tässä joukossa millään olennaisella lailla erityislaatuisia. Sen sijaan ympäristösairauksiin liittyvään keskusteluun ne linkittyvät olennaisesti: ne kuvaavat, kuinka monimutkaisesta, monitekijäisestä ja monialaisesta vyyhdistä on kyse, ja ennen kaikkea ne kertovat, että meillä on ympäristön ja ihmiselimestön toiminnan suhteen vielä ymmärryksessämme aivan oleellisia tietoaukkoja.

Samalla nämä tutkimukset alleviivaavat ympäristösairauksiin liittyvän keskustelun perustarpeita: tietoaukkojen aukikirjoittamista potilaiden tilannetta koskevassa keskustelussa ja niiden huomioimista diagnosointia ja hoitoa kehitettäessä. Keskustelun uudelleenjäsentämiselle ja nykyistä kattavampien peruslinjausten luomiselle on akuutti tarve.

Miten esimerkiksi nämä ympäristötekijät ja niihin mahdollisesti liittyvät toimintahäiriöt tai elinvasteet huomioidaan suomalaisessa sisäilmakeskustelussa? Sisäilmakeskustelu ja homesairauksien hoito on tällä hetkellä kiinnittynyt vain homeiden ja astman ympärille, vaikka esimerkiksi yllä kuvatuissa tutkimuksissa esiin nousevat aineet, kuten POP-yhdiste PCB ja dietyyliftalaatti DEP, ovat rakennuksissakin käytettyjä aineita. Miten tämä kokonaisuus viedään toimivaksi terveys- ja sosiaalipolitiikaksi?