

Kari Teramo ja Mikko Hallman

Ennenaikaisen synnytyksen geneettinen tausta selviämässä

Ennenaikaisten eli ennen 37. raskausviikkoa tapahtuvien synnytysten osuus kaikista synnytyksistä Suomessa on viimeisten 30 vuoden aikana ollut hieman yli 5 % (1). Luku on maailman pienimpiä. Esimerkiksi Yhdysvalloissa noin 10 % synnytyksistä on ennenaikaisia (2). Maailmanlaajuisesti ennenaikaisten synnytysten määräksi vuosittain arvioidaan 15 miljoonaa. Valtaosa ennenaikaisista synnytyksistä on seurausta spontaanisti alkaneista kohdun supistuksista tai ennenaikaisesta sikiökalvojen puhkeamisesta.

Ennenaikaisuus on kaikissa maissa edelleen tärkein kuolinsyy neljän ensimmäisen elinvuoden aikana, ja se aiheuttaa kehittyvissä maissa myös runsaasti imeväis- ja leikki-ikäisten lasten kuolemia (3). Lisäksi ennenaikaisuuteen liittyy kroonisia seurauksia, kuten kehitysvammanaisuutta, kognitiivisia poikkeavuuksia, näkövammoja ja keuhkojen toiminnan heikkenemistä. Nämä ongelmat vähenevät kehittyneissä maissa, erityisesti Suomessa, lukuun ottamatta erittäin ennenaikaisten ja pienipainoisten lasten ryhmää.

Ennenaikainen spontaani synnytys on seurausta monimutkaisista, osittain toisiinsa liittyvistä geneettisistä ja ulkoisista tekijöistä. Ulkoisia ennenaikaisen synnytyksen riskitekijöitä ovat muun muassa tupakointi, huono ravitsemus ja äidin lihavuus. Jo kauan on tiedetty, että ennenaikaisesti synnyttäneen naisen riski synnyttää seuraavakin lapsi ennenaikaisesti on selvästi suurentunut. Aikaisempi ennenaikainen synnytys onkin monisikiöraskauden ohella tärkein ennenaikaisen synnytyksen riskitekijä.

Samoin synnytyslääkärit tietävät, että jos raskaana oleva uudelleensynnyttäjä haluaa tietää, milloin hänen synnytyksensä tapahtuu, paras ennustus on sanoa, että synnytys tapahtuu todennäköisimmin samalla raskausviikolla kuin edellinen synnytys riippumatta siitä, tapahtuiko edellinen synnytys ennen- vai täysiaikaisesti. Jos äiti itse on syntynyt ennenaikaisesti tai hänen sisarensa ovat synnyttäneet ennenaikaisesti, hänellä on suurentunut riski synnyttää ennenaikaisesti. Kaksostutkimusten mukaan jopa 40 % ennenaikaisista synnytyksistä johtuu perinnöllisistä tekijöistä (4). Myös eläinkokeet ja kliiniset geneettiset tutkimukset ovat

osoittaneet perimän voimakkaan vaikutuksen sekä ennenaikaisesti tapahtuviin spontaneihin synnytyksiin että raskauden kestoon (5).

Vaikka huomattava osa ennenaikaisista synnytyksistä johtuu geeneistä, selvää periytymismallia tai spesifisiä geneettisiä tekijöitä ei ole pystytty osoittamaan. Kuitenkin tiedetään, että ennenaikaisesti synnyttäneen naisen sisarilla on selvästi lisääntynyt todennäköisyys synnyttää ennenaikaisesti verrattuna naisen veljien vaimoihin (6). Ennenaikaisesti synnyttäneen naisen partnerin vaihtaminen ei pienennä naisen ennenaikaisen synnytyksen riskiä, kun taas miehen riski saada ennenaikainen lapsi kytkeytyy partnerin riskiin (7). Edelleen perhetutkimusten mukaan niin äidin kuin vähemmässä määrin sikiönkin perimä vaikuttaa raskauden kestoon (8). Siten on ilmeistä, että äidin perintötekijät ovat yhteydessä ennenaikaiseen synnytykseen ja raskauden kestoon.

Jopa 40 % ennenaikaisista synnytyksistä johtuu perinnöllisistä tekijöistä

Tähän saakka ennenaikaiseen synnytykseen ja raskauden kestoon liittyvät geenien assosiaatiotutkimukset on tehty suhteellisen pienistä kohorteista. Äskettäin ilmestyneessä koko perimän kattavassa vertailevassa tutkimuksessa selvitettiin ennenaikaisen synnytyksen ja raskauden keston perimää yli 50 000 naisen raskaudessa (9). Ennenaikaisen synnytyksen ja raskauden keston alttiusgeenialueet tunnistettiin ensin 23andMe:n 43 568 eurooppalaisesta naisesta koostuvassa kohortissa (9).

Nämä alttiusgeenialueet varmistettiin sen jälkeen toistettavuustutkimuksilla Suomesta, Norjasta ja Tanskasta koostetuissa yhteensä 8 643 naisen kohorteissa. Näiden pohjoismaisten kohorttien kerääminen kesti noin 15 vuotta. Näin löydettiin kolme geenialuetta (*EBF1*, *EEFSEC*, *AGTR2*), joiden variantit liittyivät merkitsevästi sekä ennenaikaiseen synnytykseen että raskauden kestoon (**TAULUKKO**) (9). Lisäksi löydettiin kolme geenialuetta (*WNT4*, *ADCY5*, *RAP2C*), jotka liittyivät raskauden kestoon mutta eivät ennenaikaiseen synnytykseen. *WNT4*:n lokuksen variantti muuttaa estrogenireseptori 1:n sitoutumista kohdun limakalvossa ja katokalvossa (desidua) (10,11).

Lisäksi tunnistuskohortissa löydettiin kaksi geenialuetta (*ADCY5*, *RAP2C*), jotka mahdollisesti liittyivät raskauden kestoon. Tämä asso-

siaatio varmistui merkitseväksi, kun tunnistuskohortti ja toistettavuuskohortti yhdistettiin (9). Äitejä ja lapsia vertaillaessa tutkimuksessa todettiin geenivarianttien olevan peräisin äidiltä. Näin saatiin ensimmäistä kertaa vahvaa näyttöä geeneistä ja geenialueista, jotka liittyvät ennenaikaiseen spontaaniin synnytykseen ja raskauden kestoon.

Ennenaikaiseen synnytykseen ja raskauden kestoon liittyvien uusien geenialueiden löytyminen muuttaa käsityksiä näiden tapahtumien etiologiasta. *WNT4*-geenin löytyminen viittaa siihen, että kohdun katokalvolla on tärkeä merkitys raskauden keston säätelyssä. Toinen geeni *EEFSEC* viittaa joko äidin ravinnon seleenipitoisuuden merkitykseen tai siihen, että hivenaineen yksilöllinen imeytyminen ja aineenvaihdunta voivat johtaa ennenaikaiseen synnytykseen.

Tieto uusista geenialueista lisännee oleellisesti tämän vaikeasti ehkäistävän terveysongelman tutkimusta uusista lähtökohdista. On mahdollista, että nämä uudet löydöt muodostavat alkusysäyksen projekteille, jotka tulevaisuudessa voivat johtaa jopa uusiin seulontamenetelmiin, suosituksiin tai hoitostrategioihin. Spontaaniin ennenaikaisten synnytysten määrän pienelläkin vähenemisellä olisi kauaskantoisia vaikutuksia. ■

TAULUKKO. GWAS (Genome-Wide Association Studies) -tutkimuksessa havaitut geenimerkit, jotka liittyvät spontaaniin ennenaikaiseen synnytykseen tai raskauden kestoon (9).

Geeni (kromosomi)	Fenotyyppi	Tässä tutkimuksessa havaittu tai aikaisemmin todettu toiminta.
<i>EBF1</i> (5)	Ennenaikainen synnytys	Välttämätön B-solujen normaalissa kehityksessä
	Raskauden kesto	Todettu liittyvän mm. verenpaineen säätelyyn, aineenvaihduntaan ja hypospadiiaan
<i>EEFSEC</i> (3)	Ennenaikainen synnytys	Osallistuu selenokysteiinin siirtäjä-RNA:n kiinnittymiseen selenoproteiineihin
	Raskauden kesto	Geenimerkki liittyy mm. kuukautisten alkamisikään vaikuttavaan haplotyyppiin
<i>AGTR2</i> (X)	Ennenaikainen synnytys	Angiotensiini II -reseptori osallistuu kohdusta istukkaan tapahtuvan verenkierron säätelyyn
	Raskauden kesto	Eri geenimerkki liittyy pre-eklampsiariskiin
<i>WNT4</i> (1)	Raskauden kesto	Säätlee mm. katokalvon (desidua) muodostumista Toiminnallisissa analysissa geenivariantti muutti estrogenireseptorin affiniteettia
<i>ADCY5</i> (3)	Raskauden kesto	Tyypin 5 adenylaattisyklaasi Raskauden kestoon liittyvä geenimerkki ei ole sama kuin syntymäpainoon ja tyypin 2 diabetekseen liittyvä
<i>RAP2C</i> (X)	Raskauden kesto	Kuuluu Ras-syöpägeeniperheeseen Useita biologisia vaikutuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2016. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen tilastoraportti 37/2017. www.thl.fi/fi/tilastot-aiheittain/seksuaali-ja-lisaantymisterveys/synnyttajat-synnytykset-ja-vastasyntyneet.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Births in the United States, 2014. NCHS Data Brief 2015;216:1–8.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, ym. Global, regional and national causes of child mortality in 2000–2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015;385:430–40.
4. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* 2000;107:375–81.
5. Bezold KY, Karjalainen MK, Hallman M, ym. The genomics of preterm birth: from animal models to human studies. *Genome Med* 2013;5:34.
6. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am J Epidemiol* 2008;167:474–9.
7. Basso O, Olsen J, Christensen K. Low birth weight and prematurity in relation to paternal factors: a study of recurrence. *Int J Epidemiol* 1999;28:695–700.
8. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, ym. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol* 2007;165:734–41.
9. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, ym. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2017;377:1156–67.
10. Sonderegger S, Pollheimer J, Knöfler M. Wnt signalling in implantation, decidualisation and placental differentiation – review. *Placenta* 2010;31:839–47.
11. Li Q, Kannan A, Das A, ym. WNT4 acts downstream of BMP2 and functions via β -catenin signaling pathway to regulate human endometrial stromal cell differentiation. *Endocrinology* 2013;154:446–57.



**KARI TERAMO, LKT, professori,
senioritutkija**
HYKS, Naistenklinikka

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia



**MIKKO HALLMAN, LKT, professori,
asiantuntija**
PEDEGO-tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto
ja OYS, lapset ja nuoret

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia