

Olli Raitakari, Noora Kotaja ja Hasse Karlsson

Epigeneettinen periytyminen sukusolulinjassa

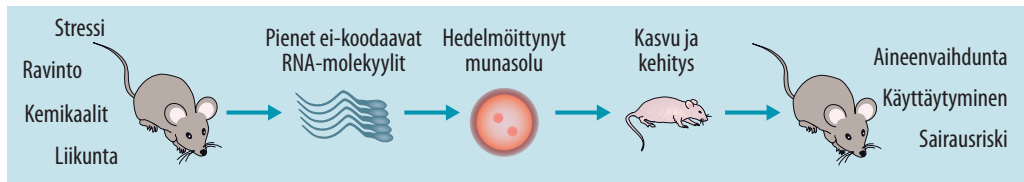
Ympäristön aiheuttamat muutokset geenien toiminnassa voivat periytyä sukupolvelta toiselle sukusolujen välityksellä ja vaikuttaa näin jälkikasvun fenotyyppiin, ilman että DNA:n emäsjärjestyksessä tapahtuu muutoksia. Tällaisten havaintojen myötä evoluution ja geneettisen periytyminen mekanismeja on jouduttu tarkastelemaan uudelleen, sillä aikaisemmin on ajateltu, etteivät hankitut geenien toiminnalliset tilat periydy vaan että periytyvien fenotyyppien taustalla ovat joko mutaatioista johtuvat genomin rakenteelliset muutokset tai perinnöllisen materiaalin uudelleen järjestäytyminen. Tapahtumasarjaa, jossa tieto hankituista ominaisuuksista siirtyy yksilösukupolvelta toiselle sukusolulinjan epigeneettisten muutosten välityksellä kutsutaan epigeneettiseksi periytymiseksi. Kokeelliset tutkimukset ovat todistaneet ilmiön eläimillä. Ihmisillä sitä ei ole vielä vahvistettu, mutta ylisukupolvisissa väestötutkimuksissa on nähty yhteyksiä, jotka voisivat selittyä epigeneettisen periytyminen kautta.

Elävät organismit ovat jatkuvasti alttiina ympäristön muutoksille ja reagoivat niihin muuttamalla ilmiasuaan, kuten fysiologisia ominaisuuksiaan ja käyttäytymistään. Tällainen kyky adaptoitua liittyy eliöiden geneettiseen monimuotoisuuteen, joka mahdollistaa eliölajin sopeutumisen elinympäristön muuttuessa. Tavallisesti on ajateltu, että ympäristön aiheuttamat muutokset fenotyypissä eivät suoraan periydy sukusolulinjassa jälkeläisille vaan että sopeutuminen tapahtuu ainoastaan luonnonvalinnan kautta, jolloin parhaiten ympäristömuutoksiin reagoivat yksilöt lisääntyvät tehokkaammin ja tuottavat kaltaisiaan jälkeläisiä.

Viime vuosina on kuitenkin opittu ymmärtämään, että ympäristön aiheuttamat muutokset geenien toiminnan tilassa voivat sukusolujen epigeneettisten muutosten kautta vaikuttaa jälkeläisten geenien toimintaan ja ilmiasuun. Epigeneettistä periytymistä ja sen mekanismeja on selvitetty eläinkokeilla. Esimerkiksi eleganssimadoilla epigeneettisten signaalien on osoitettu periytyvän jopa 14. sukupolveen asti (1). Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu,

että vanhemman altistuminen erilaisille tekijöille (esimerkiksi dieetin muutokset, ympäristön kemikaalit, psykologinen stressi) ennen seuraavan sukupolven hedelmöittämistä voi aiheuttaa muutoksia poikasten ilmiasuun eli fenotyyppiin (2). Ihmisillä epigeneettisen periytyminen ilmiötä on vaikea tutkia, ja vielä ei ole suoraa näyttöä siitä, että ihmisen sukusolujen välityksellä siirtyisi ympäristön muovaamaa epigeneettistä informaatiota, joka vaikuttaisi jälkeläisten ominaisuuksiin.

Tavallaan kyseessä on hankittujen ominaisuuksien periytyminen, joka oli osa Lamarckin vuonna 1802 esittämää evoluutioteoriaa (3) ja jonka vallitseva neodarwinistinen evoluutioteoria on pitkään kieltänyt. Darwin itse piti hankittujen ominaisuuksien periytymistä kuitenkin mahdollisena, kuten käy ilmi hänen teoksestaan *The Descent of Man* vuodelta 1871 (4). Nyttemmin on esitetty, että epigeneettisellä periytymisellä voi olla keskeinen rooli lajien erilaistumisessa ja evoluutiossa (5). Hypoteesina on, että ympäristön aiheuttamien geenien toiminnallisten tilojen periytyminen on adaptiivinen mekanismi, joka auttaa eliöpopulaa-



KUVA 1. Erilaiset ympäristöaltisteet ja niiden aiheuttamat hankitut tilat ja ominaisuudet voivat muuttaa solumen epigenomia. Erityisesti eläimissä on saatu näyttöä ympäristön vaikutuksista siittiöiden pieniin ei-koodaaviin RNA-molekyyleihin sekä niiden toiminnasta epigeneettisen tiedon siirrossa isältä jälkeläiselle. Ympäristön aiheuttamat muutokset siittiön epigenomissa vaikuttavat hedelmöityksen jälkeen varhaisen alkion geenien ilmentymiseen, ja tätä kautta syntyvän jälkeläisen kasvuun ja kehitykseen, sekä myöhemmin yksilön ilmiöihin ja mahdollisesti sairausriskiin.

tiota sopeutumaan ympäristön muutoksiin nopeammin kuin mitä sopeutuminen tapahtuisi sattumanvaraisten mutaatioiden kautta (6).

Yleistä epigenetiikasta

Epigenetiikka on Conrad H. Waddingtonin luoma käsite, jolla hän kuvasi yksilönkehityksen syysuhteiden analyysia ja geneettisten tekijöiden suorovaikutuksia yksilönkehityksen aikana (7). Nykyisin epigenetiikalla tarkoitetaan geenien ilmenemisen perinnöllisten, mutta ei kuitenkaan DNA-mutaatiosta johtuvien muutosten tutkimusta (5,8).

Epigeneettinen geenien ilmentymisen sääteley tapahtuu DNA:n ja sitä pakkaavien proteiinien, kuten histonien, kemiallisilla modifikaatioilla, jotka saavat aikaan muutoksia geenialueen kromatiiniympäristössä (9) (Asteljoki ja Kotaja tässä numerossa). Tämä vaikuttaa suoraan geenialueiden tavoitettavuuteen ja luennan aktiivisuuteen ja näin ollen solun fenotyyppiin. DNA:n metylaatio on ehkä parhaiten tunnettu epigeneettinen mekanismi. Histoneihin voidaan liittää monenlaisia kemiallisia ryhmiä, kuten asetyyli-, metyyli- tai fosfaattiryhmiä. Myös ei-koodaavat RNA-molekyylit voivat toimia epigeneettisinä säätelijöinä sitomalla epigeneettisiä säätelyproteiineja geenialueille. Kaikki epigeneettiset tekijät muodostavat yhdessä kokonaisuuden, jota sanotaan yksilön epigenomiksi. Geenialueiden epigeneettisiä muutoksia kutsutaan epimutaatioiksi ja näin syntyneitä geenimuotoja epialleleiksi.

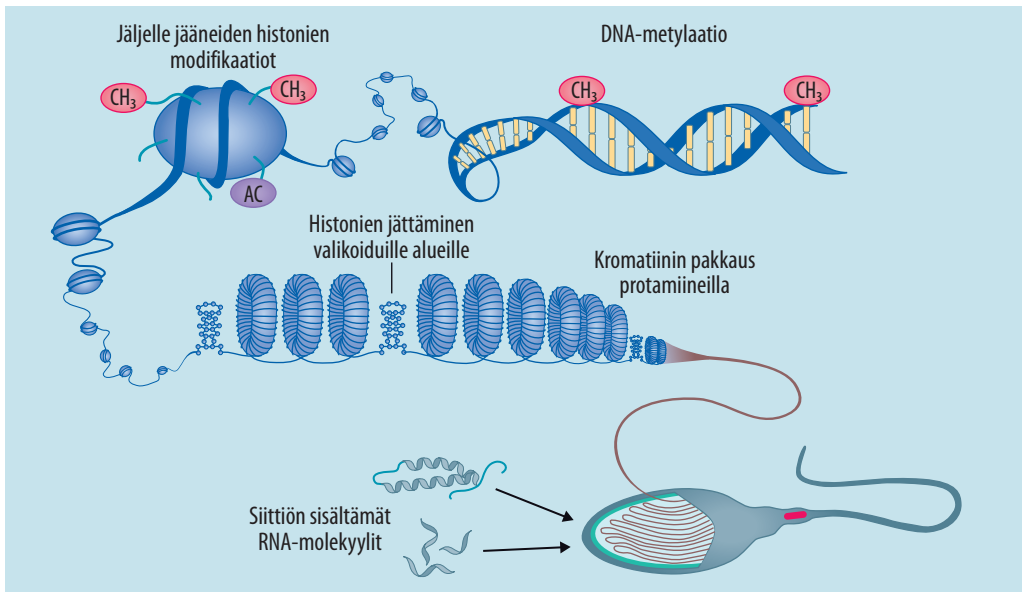
Epigeneettiset mekanismit mahdollistavat solujen erilaistumisen yksilönkehityksen aika-

na ja erilaisen toiminnan aikuisessa elimistössä, sillä niiden avulla on mahdollista säädellä geenien vaihtoehtoisia toiminnallisia tiloja saman DNA-sekvenssin yhteydessä. Epigenomin kyky reagoida ympäristön muutoksiin mahdollistaa solun toiminnan muovautumisen olosuhteita vastaavaksi. Yksi epigenomin tärkeistä piirteistä on sen periytyvyys, eli solun jakautuessa tytärsolut muistavat emosolun epigenomin tilan.

Ympäristön altisteista jälkeläisen fenotyyppiin – mekanismit

Epigeneettisessä periytymisessä tieto vanhemman hankitusta ominaisuudesta siirtyy ensin muutoksiksi solumen epigenomissa, joka välittää tiedon seuraavaan sukupolveen hedelmöityksessä ja saa aikaan muutoksia jälkeläisen fenotyyppissä (KUVA 1). Ihmisillä ilmiötä ei ole pystytty todistamaan koeasetelmien vaikeuden takia, mutta eläinkokeilla on saatu vahvaa näyttöä vanhempien altisteiden ja jälkeläisten ominaisuuksien välisistä syysuhteista.

Varsinkin isänpuoleisen epigeneettisen periytyksen mekanismeja on pikkuhiljaa alettu ymmärtää, mutta vielä on paljon avoimia kysymyksiä. Esimerkiksi se, miten tieto ympäristöaltisteiden aiheuttamista elimistön muutoksista siirtyy siittiön epigenomiin, on vielä epäselvää. Viitteitä mahdollisista signaalintireiteistä antaa muun muassa hiirillä tehty tutkimus, jossa osoitettiin, että runsasrasvaisen ruokavalion aiheuttamat muutokset suoliston mikrobikoostumuksessa vaikuttivat suoraan siittiöiden toimintaan sekä aiheuttivat tulehdusreaktion lisäkiveksessä (10). Tällaiset vasteet saattaisivat toimia sig-



KUVA 2. DNA:n sisältämän geneettisen tiedon lisäksi siittiö sisältää myös epigeneettistä tietoa, joka siirtyy munasoluun hedelmöityksessä. Epigeneettinen tieto on ohjelmoitu siittiöön muun muassa DNA-metylaation sekä kromatiinin proteiinien modifikaatioiden muodossa. Siittiön kehityksen aikana suurin osa histoneista korvataan protamiiniproteiineilla, jotka pakkaavat kromatiinin tiiviisti. Aivan kaikkia genomia ei kuitenkaan pakata protamiineilla, ja histoneiden valikoiva jättäminen tietyille alueille toimii myös epigeneettisenä tietona alkion geenien ilmentymistä varten. Lisäksi siittiöön on pakkautunut ei-koodaavia RNA-molekyylejä, jotka vapautetaan munasoluun hedelmöityksessä ja jotka toimivat tiedonsiirrossa isältä jälkeläiselle.

naalina siittiön epigenomin muutoksille, mutta mekanismeja ei ole vielä kokeellisesti osoitettu.

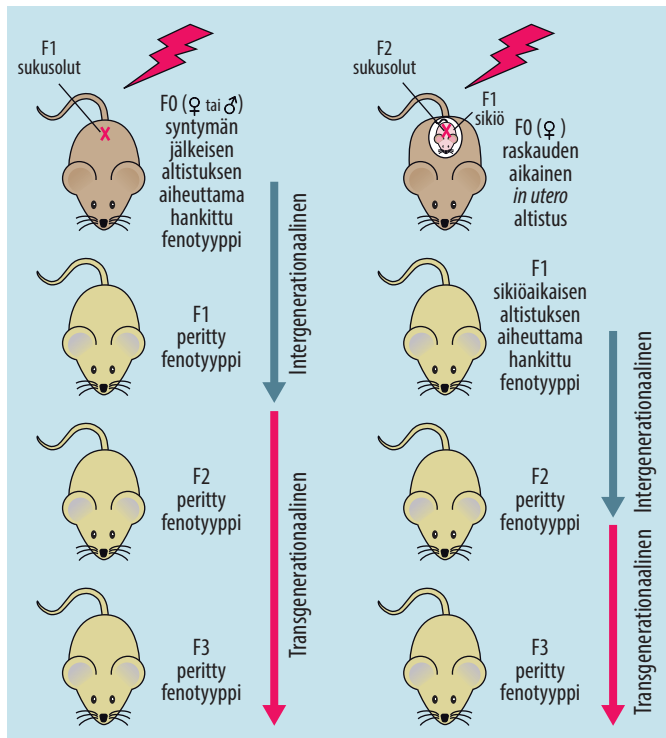
Siittiön epigenomiin ohjelmoitu tieto ympäristön aiheuttamista muutoksista siirtyy munasoluun hedelmöityksessä. Siittiön epigenomi sisältää tietoa DNA:n metylaation, kromatiinin proteiinien modifikaatioiden ja ei-koodaavien RNA-molekyyliden muodossa (KUVA 2). Epigeneettisen periytyksen ymmärtämisen haasteena ovat olleet laajamittaiset epigeneettiset muokkaukset sukusolujen erilaistumisen aikana (11) (Asteljoki ja Kotaja tässä numerossa). Esimerkiksi DNA:n metylaatio ohjelmoidaan uudelleen alkion sukusoluissa, ja hedelmöityksen jälkeen tapahtuu vielä toinen uudelleenohjelmointi varhaisessa alkiossa. Lisäksi siittiön kehityksen aikana suurin osa histoneista korvataan siittiölle spesifisillä kromatiinia pakkavilla proteiineilla, protamiineilla, jolloin histonimodifikaatioiden sisältämä tieto poistuu kromatiinista. Vielä ei ole täysin selvillä, miten periytyvä epigeneettinen tieto säilyy näiden vaiheiden aikana.

Tämän hetken kokeellinen näyttö tukee siit-

tiön sisältävien pienten ei-koodaavien RNA-molekyyliden tärkeää roolia epigeneettisen tiedon ylisukupolvisina välittäjinä (KUVA 1). Kypsissä siittiöissä ei tapahdu transkriptiota, mutta niissä on kuitenkin laaja kirjo erilaisia ei-koodaavia RNA-molekyylejä (KUVA 2), joiden tasojen on osoitettu reagoivan herkästi muuttuneisiin olosuhteisiin sekä hiirellä että ihmisellä (12). Hiirillä on myös kokeellisesti todistettu, että siittiön RNA-molekyylit voivat siirtää tiedon ympäristön aikaansaamasta muutoksesta seuraavaan sukupolveen (13–15).

Ajatellaan, että siittiöiden pienet ei-koodaavat RNA-molekyylit välittävät ylisukupolvisia vaikutuksia muuttamalla varhaisen alkion geenien ilmentymistä (12,16). Tästä todisteena toimivat eläinkokeet, joissa runsasrasvaiselle ruokavaliolle altistettujen hiirten siittiöistä eristettyjen RNA-molekyyliden ruiskuttaminen hedelmöittyneeseen munasoluun aiheutti erilaisia vaikutuksia tsygootin geeni-ilmentymisessä kuin normaalilla ruokavaliolla olleiden hiirten siittiö-RNA-molekyylit (13). Lisäksi, siittiön

KUVA 3. Kun vanhempaan kohdistuva altistus vaikuttaa jälkeläisen ominaisuuksiin ilman, että jälkeläinen itse on suoraan altistunut, on kyseessä transgeneraationaalinen epigeneettinen periytyminen. Jos jälkeläisen hedelmöityksessä mukana olleet sukusolut ovat altistuneet, puhutaan intergeneraationaalisesta epigeneettisestä periytymisestä. Kun altistus tapahtuu raskauden aikana (F0-sukupolvi), se voi vaikuttaa myös suoraan sikiöön (F1-sukupolvi) ja sikiön sukusoluihin (F2-sukupolvi). Näin ollen vasta sellaiset tiineenä olevaan hiireen kohdistuneen altistuksen vaikutukset, jotka voidaan osoittaa F3-sukupolvessa ovat määritelmän mukaisesti transgeneraationaalisia. Raskauden aikaisen altistuksen F1-sukupolven vaikutukset eivät katsauksessamme käytetyn määritelmän mukaan lukeudu epigeneettiseksi periytyvyydeksi, sillä vaikutukset kohdistuvat suoraan kehittyvään yksilöön, eivätkä näin ollen välttämättä välity vanhempien sukusolujen epigeneettisten muutosten kautta.



tietyn RNA-molekyylin (siirtäjä RNA:n fragmentti tRNA-Gly-GCC) toiminnan estäminen aiheutti varhaisen alkionkehityksen kannalta tärkeiden geenien ilmentymisen muutoksen tsygootissa (14). Tällaiset muutokset voivat vaikuttaa yksilön kehitykseen ja mahdollisesti myös tätä kautta aikuisen yksilön fenotyyppiin ja terveyteen.

Eläinkokeista saadut todisteet viittaavat siihen, että ympäristöaltisteiden aiheuttamat ominaisuudet voivat siirtyä usean sukupolven yli, vaikka altistusta ei enää seuraavilla sukupolvilla tapahtuisikaan. Epigeneettisenä muistina toimivat mekanismit ovat kuitenkin vielä selvittämättä. Epigeneettisen periytyksen yhteydessä usein käytetään termejä intergeneraationaalinen ja transgeneraationaalinen periytyminen (KUVA 3). Transgeneraationaalinen epigeneettinen periytyminen viittaa tapahtumasarjaan, jossa vanhempaan kohdistuva altistus vaikuttaa jälkeläisen ominaisuuksiin ilman, että jälkeläinen itse on suoraan altistunut. Jos jälkeläisen hedelmöityksessä mukana olleet sukusolut ovat altistuneet, kyseessä ei ole transge-

neraationaalinen periytyminen, vaan puhutaan intergeneraationaalisesta periytymisestä. Määrittellemme tässä kirjoituksessa epigeneettisen periytyksen tapahtumasarjaksi, jossa tieto ympäristön aiheuttamista muutoksista siirtyy yksilösukupolvelta toiselle sukusolujen epigeenomin välityksellä. Tämä mekanismi voi toimia sekä inter- että transgeneraationaalisella tasolla.

Epigeneettinen periytyminen: aineenvaihdunnan stressi

Jyrsijöillä tehdyissä kokeellisissa eläintöissä on tutkittu aktiivisesti isän ruokavalion muuttamisen vaikutuksia jälkeläisten fenotyyppiin. Esimerkkinä usein toistetusta koeeasetelmasta on isän liikaravitseminen rasvaisella ruokavaliolla ennen hedelmöityshetkeä. Nämä ennen hedelmöittämistä tapahtuneet altistukset voivat vaikuttaa useiden sukupolvien ajan jälkeläisten aineenvaihduntaominaisuuksiin, esimerkiksi painoon ja rasvakudoksen määrään, glukoosiherkkyyteen, seerumin lipidi- ja adiposytokiniinitasoihin ja verenpaineeseen (17).

Hyödyntämällä yllä mainittua koeasetelmaa on muun muassa osoitettu, että runsasrasvaista ruokavaliota saaneiden uroshiirien naaraspuolisilla jälkeläisillä on suurentunut veren glukosipitoisuus ja heikentynyt insuliinin erityis, sekä muutoksia haiman saarekesolujen geenien ilmentymisessä (18). Suurin muutos nähtiin *Il13ra2*-geenin ilmentymisessä. Kyseisen geenin alueella nähtiin myös hypometylaatiota viitteinä siitä, että DNA:n metylaatiolla saattaa olla mekanistinen rooli aineenvaihdunnan fenotyyppien ei-geneettisessä periytymisessä.

Kaiken epigeneettisessä periytymisessä tarvittavan tiedon on osoitettu kulkevan sukusolujen välityksellä. Tämä osoitettiin tutkimuksessa, jossa uros- ja naarashiiret altistettiin runsasrasvaiselle ruokavaliolle, jonka jälkeen hedelmöitys tehtiin koeputkihedelmöityksen avulla ja alkiot siirrettiin normaalia ruokavaliota saaneisiin naaraisiin (19). Runsaasrasvaista ruokavaliota saaneiden vanhempien sukusoluista syntyneet naaraspuoliset jälkeläiset olivat lihavampia kuin normaalia ruokavaliota nuodattaneiden vanhempien jälkeläiset.

Hiirikokeilla on myös todistettu siittiön RNA-molekyylien rooli ruokavaliolla aikaan saadun metabolisen häiriön epigeneettisessä periytymisessä. Siittiöiden RNA-profiilin osoitettiin reagoivan herkästi muuttuneeseen ruokavaluoon (13,14). Suora näyttö RNA-molekyylien toiminnasta epigeneettisen tiedon välittäjinä saatiin siirtämällä runsasrasvaista ruokavaliota saaneiden hiirten siittiöistä eristetyt RNA-molekyylit tsygooteihin, jotka oli tuotettu parittamalla normaalia ravitsemusta saaneita vanhempia; tämä sai aikaan muutoksia jälkeläisen geeni-ilmentymisessä ja siirsivät jälkeläisille tyypillisiä metabolisia fenotyyppijä (13–15).

Epigeneettinen periytyminen: psykologinen stressi

Aineenvaihdunnan stressin (runsaasti rasvaa tai sokeria, tai vähän proteiineja sisältävä ruokavali) lisäksi myös psykologinen stressi voi muuttaa siittiöiden epigenomia, ja ennen hedelmöitystä koetun psykologisen stressin tiedetään vaikuttavan jälkeläisen fenotyyppiin (2,20).

Vanhempien käytöksellä hedelmöityshetken jälkeen voi olla vaikutusta psykologisen stressin ja trauman aiheuttaman fenotyyppin siirtymisessä jälkeläisille. Tämän takia eläinkokeet ovat olleet välttämättömiä todistamaan ennen hedelmöitystä tapahtuneen vanhempien stressin aiheuttamien vaikutusten epigeneettinen periytyminen sukusolulinjan välityksellä.

Siittiöiden ei-koodaavat RNA-molekyylit toimivat hiirillä myös psykologisen stressivaikutusten epigeneettisen informaation kantajina. Esimerkiksi uroshiirien altistaminen krooniselle stressille, jonka tiedetään aiheuttavan hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akseli) sääntelyn häiriöitä, lisäsi tiettyjen RNA-molekyylinen määrää siittiöissä (21), ja johti seuraavassa sukupolvessa samanlaisiin HPA-akselin toiminnan muutoksiin (22). Vahvana todisteena siittiöiden RNA-molekyylien roolista tiedonvälittäjinä toimivat kokeet, joissa stressille altistuneilta isiltä peräisin olevien siittiö-RNA-molekyylien ruiskuttaminen normaaleihin tsygooteihin välitti jälkeläisille sekä metabolisia että traumaan liittyviä fenotyyppijä (2,22–24).

Mielenkiintoista on, että siittiöissä etenkin keskushermoston kehitykseen osallistuvien geenien DNA-metylaatiotasot näyttävät olevan herkkiä isän ympäristön altisteiden aiheuttamille muutoksille (20). Tämä viittaa siihen, että vanhempien stressialtistus ennen hedelmöitystä voi muuttaa myös aivojen kehitystä ja toimintaa seuraavassa sukupolvessa, ja mahdollisesti näin lisätä riskiä esimerkiksi psykiatrisille sairauksille (25).

Epigeneettinen periytyminen ihmisillä

Ihmisillä ei ole suoraa näyttöä siitä, että sukusolujen välityksellä siirtyisi epigeneettistä informaatiota. Sen sijaan ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on saatu todisteita siitä, että epigenomi reagoi ympäristöön. Siittiöiden pienten RNA-molekyylien profiili ja DNA:n metyloityminen on erilaista lihavilla verrattuna normaalipainoisiin miehiin. Lisäksi DNA-metylaatiossa havaitaan muutoksia laihdutusleikkauksen jälkeen (26). Myös glukosipitoisen ruokavalion, tupakoinnin, kestävyysliikunnan ja stressin on

Ydinasiat

- ▶ Eläinkokeet ovat osoittaneet, että ympäristön aiheuttamat hankitut ominaisuudet voivat sukusolujen epigeneettisten muutosten välityksellä vaikuttaa jälkeläisten ominaisuuksiin.
- ▶ Vielä ei täysin ymmärretä, miten informaatio siirtyy sukusoluissa sukupolvelta toiselle, mutta hiirikokeista on saatu vahvaa näyttöä siittiöiden pienten ei-koodaavien RNA-molekyylien toiminnasta epigeneettisen informaation ylisukupolvisina välittäjinä.
- ▶ Myös ihmisillä siittiöiden epigenomin on näytetty reagoivan ympäristöön.
- ▶ Vaikka suora näyttö sukusolujen välityksellä tapahtuvasta epigeneettisen informaation siirtymisestä vielä puuttuu, jotkut väestötutkimuksissa tehdyt ylisukupolviset havainnot voisivat teoriassa selittyä epigeneettisellä periytymisellä.

osoitettu olevan yhteydessä miehillä siittiöiden epigenomiin (27–31).

Jotkin väestötutkimuksissa tehdyt havainnot voisivat teoriassa selittyä epigeneettisen periytyksen kautta. Pohjoisruotsalaisen Överkalixin seudun asukkaiden tutkimuksessa selvitettiin 1800- ja 1900-luvun vaihteen molemmin puolin syntyneiden isovanhempien nuoruusiässä saaman ravinnon määrän yhteyksiä lastenlasten terveyteen. Ruoan puutteesta 9–12-vuotiaina kärsineiden isovanhempien lastenlapset kuolivat muita harvemmin sydän- ja verisuonisairauksiin. Runsaasti ruokaa ennen murrosikää saaneiden miesten lastenlapsilla oli puolestaan kuollessaan aikuisiän diabetes neljä kertaa niin usein kuin niukasti eläneiden miesten lastenlapsilla (32).

Ylisukupolvisia tutkimuksia on myös tehty brittiläisessä ALSPAC tutkimuksessa, jossa oli 5000 tupakoivaa miestä, jotka olivat tulleet isäksi 1990-luvulla. Osa aloittanut tupakoinnin ennen 11. ikävuotta. Nuoresta asti tupakoineiden lapset olivat yhdeksänvuotiaina lihavampia

kuin ikätoverinsa. Isän varhain aloittama tupakointi kytkeytyi vain poikien ylipainoon, ei tyttöjen (33).

Samoin kuin eläintutkimuksissa, myös ihmisillä on saatu todisteita siitä, että vanhempien kokema psykologinen stressi ennen lapsen hedelmöittämistä voi aiheuttaa geenien toiminnan muutoksia seuraavassa sukupolvessa. Yehuda ym. tutkivat epigeneettisiä muutoksia 32 henkilöllä, jotka olivat joutuneet joko natsien keskitysleirille tai joiden oli ollut pakko piiloutua toisen maailmansodan aikana. Tutkimuskohteena oli *FKBP5*-geeni, sillä sen ilmentymisessä on aikaisemmin havaittu esiintyvän muutoksia masennuksen ja traumaperäisen stressihäiriön yhteydessä (34). Tutkijat havaitsivat samanlaisia metylaatiomuutoksia kyseisen geenin alueella myös stressille altistuneiden henkilöiden aikuisella jälkeläisellä. Vertailuryhmänä oli juutalaisperheiden jäseniä, jotka eivät olleet asuneet Euroopassa natsien hallinnon aikana.

On tärkeää kuitenkin korostaa, että ihmistutkimuksissa voi olla erittäin vaikea erottaa toisistaan geneettinen ja epigeneettinen periytyminen sekä kasvuympäristön vaikutus. Esimerkiksi joissain sairauksissa havaittujen epimutaatioiden esiintyminen useassa sukupolvessa onkin osoitettu johtuvan geneettisistä varianteista, jotka periytyivät perheissä (35).

Lopuksi

Ihmistä koskevat löydökset ylisukupolvisesta periytymisestä ovat toistaiseksi vähäisiä. Tämä johtuu siitä, että ihmisillä ei voi tehdä kokeellisia tutkimuksia. Ainoa keino ilmiön selvittämiseksi on tutkia ylisukupolvisia kohortteja. Isälinjassa ilmiötä on mahdollista selvittää tutkimalla erilaisten altisteiden vaikutuksia siittiöiden epigenomiin. Tätä tietoa voidaan sitten linkittää erilaisiin seuraavan sukupolven sairausriskeihin. Myös äidin sukulinjan kautta siirtynee epigeneettistä tietoa seuraavalle sukupolvelle, mutta tämän tutkiminen on kuitenkin vaikeampaa kuin isän sukulinjan tutkiminen. Munasolujen kerääminen pelkästään tutkimusta varten ei ole mahdollista. Lisäksi äitilinjassa sekoittavien tekijöiden hallinta on hankalaa –

epigeneettinen informaatio voi äitilinjassa välittyä seuraavalle sukupolvelle myös raskauden ja imetyksen aiheuttamien vaikutusten takia.

Ylisukupolviset tutkimukset ovat siis keskeisiä ja tarpeellisia, kun pyritään selvittämään epigeneettistä periytymistä ihmisillä. Haasteena ihmisillä tehtävissä tutkimuksissa on se, että tällaisissa havainnoivissa tutkimusasetelmissä on hyvin vaikea erottaa puhtaasti epigeneettinen periytyminen genotyyppien ja jaetun ympäristön sekä kulttuurin periytymisestä perheessä. Kaikkia näitä sekoittavia tekijöitä voi olla mahdotonta kontrolloida.

Turkuun perustetussa Turun yliopiston ja TYKS:n yhteisessä Väestötutkimuskeskuksessa koordinoidaan pitkäaikaisia, usean sukupolven kattavia kohortteja, joissa ylisukupolvisia epigeneettisiä mekanismeja voidaan tutkia. Parhailaan on käynnissä laajamittaisia isien siemenestenäytteiden keräyksiä siittiöiden epigeneettisten muutosten tutkimiseksi muun muassa kansallisessa LASERI (36) -kohortin kolmen sukupolven MULTIEPIGEN-tutkimuksessa (<https://cordis.europa.eu/project/id/742927>) ja turkulaisissa FinnBrain (37) (<https://sites.utu.fi/finnbrain/>) sekä BoyCohort tutkimuksissa. ■

OLLI RAITAKARI, LT, akatemiaprofessori, kliinisen fysiologian erikoislääkäri ja dosentti, epidemiologian dosentti, kardiovaskulaarilääketieteen professori
Väestötutkimuskeskus, Turun yliopisto ja TYKS
Sydäntutkimuskeskus, Turun yliopisto
Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, Turun yliopistollinen keskussairaala

NOORA KOTAJA, FT, fysiologian dosentti, molekyyli lääketieteen professori
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

HASSE KARLSSON, LL, FM, LT, Psykiatrian erikoislääkäri, neurotieteiden ja psykiatrian dosentti, integratiivisen neurotieteen ja psykiatrian professori
Väestötutkimuskeskus, Turun yliopisto ja TYKS
Turku Brain and Mind Center, Turun yliopisto
Psykiatrian klinikka, Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Olli Raitakari: Ei sidonnaisuuksia

Noora Kotaja: Ei sidonnaisuuksia

Hasse Karlsson: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Orion), Luottamustoimet (Dynaamisen ja interpersoonallisen psykoterapian yhdistys ry, puheenjohtaja), hankkeet (Käypä hoito-työryhmän jäsen, Valtakunnallinen terveyden tutkimuksen arviointiryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (Psykiatrinen tutkimus- ja hoitoasema EOS, hallituksen jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Klosin A, Casas E, Hidalgo-Carcedo C, ym. Transgenerational transmission of environmental information in *C. elegans*. *Science* 2017;356:320–3.
2. Chen Q, Yan W, Duan E. Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications. *Nat Rev Genet* 2016;17:733–43.
3. Lamarck JB. Recherches sur l'organisation des corps vivans. Paris: Chez L'auteur, Mailard 1802.
4. Darwin C. The descent of man : and selection in relation to sex. London: John Murray 1871.
5. Portin P. Mullistaako epigeneettinen pe-riytyminen evoluutioteorian perusteet? *Tieteessä tapahtuu* 2012;30.
6. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 2019;571:489–99.
7. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour* 1942;1:18–20.
8. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet* 2011;27:116–25.
9. Riddihough G, Zahn LM. Epigenetics. What is epigenetics? Introduction. *Science* 2010;330:611.
10. Ding N, Zhang X, Zhang XD, ym. Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes. *Gut* 2020;69:1608–19.
11. Rando OJ. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm. *Cold Spring Harb Perspect Med*, julkaistu verkossa 2.5.2016. DOI:10.1101/cshperspect.a022988.
12. Lehtiniemi T, Mäkelä M, Kotaja N. Small non-coding RNAs and epigenetic inheritance. Kirjassa: Teperino R, toim. *Beyond Our Genes*. New York: Springer International Publishing 2020, s.209–30.
13. Chen Q, Yan M, Cao Z, ym. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science* 2016;351:397–400.
14. Sharma U, Conine C, Shea JM, ym. Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science* 2016;351:391–6.
15. Grandjean V, Fourre S, De Abreu DAF, ym. RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders. *Sci Rep* 2015;5:18193.
16. Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet* 2009;10:94–108.
17. Masuyama H, Mitsui T, Eguchi T, ym. The effects of paternal high-fat diet exposure on offspring metabolism with epigenetic changes in the mouse adiponectin and leptin gene promoters. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;311:236–45.
18. Ng S-F, Lin RCY, Laybutt R. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010;467:963–6.
19. Huypens P, Sass S, Wu M, ym. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet* 2016;48:497–9.
20. Donkin I, Barrès R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. *Mol Metab* 2018;14:1–11.
21. Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL, ym. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci* 2013;33:9003–12.
22. Rodgers AB, Morgan CP, Leu NA, ym. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:13699–704.
23. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, ym. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014;17:667–9.
24. Chan JC, Morgan CP, Leu NA, ym. Reproductive tract extracellular vesicles are sufficient to transmit intergenerational stress and program neurodevelopment. *Nat Commun* 2020;11:1499.
25. Yeshurun S, Hannan AJ. Transgenerational epigenetic influences of paternal environmental exposures on brain function and predisposition to psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2019;24:536–48.
26. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, ym. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metab* 2016;23:369–78.
27. Nätt D, Kugelberg U, Casas E, ym. Human sperm displays rapid responses to diet. *PLoS Biol*, julkaistu verkossa 26.12.2019. DOI:10.1371/journal.pbio.3000559.
28. Jenkins TG, James ER, Alonso DF, ym. Cigarette smoking significantly alters sperm DNA methylation patterns. *Andrology* 2017;5:1089–99.
29. Ingerslev LR, Donkin I, Fabre O, ym. Endurance training remodels sperm-borne small RNA expression and methylation at neurological gene hotspots. *Clin Epigenetics* 2018;10:12.
30. Dickson DA, Paulus JK, Mensah V, ym. Reduced levels of miRNAs 449 and 34 in sperm of mice and men exposed to early life stress. *Transl Psychiatry*, julkaistu verkossa 23.5.2018. DOI:10.1038/s41398-018-0146-2.
31. Roberts AL, Gladish N, Gatev E, ym. Exposure to childhood abuse is associated with human sperm DNA methylation. *Transl Psychiatry* 2018;8:194.
32. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002;10:682–8.
33. Pembrey ME, Bygren LA, Kaati G, ym. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 2006;14:159–66.
34. Menke A, Klengel T, Ruber J, ym. Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes Brain Behav* 2013;12:289–96.
35. Guéant JL, Chéry C, Oussalah A, ym. APRDX1 mutant allele causes a MMACHC secondary epimutation in cblC patients. *Nat Commun* 2018;9:67.
36. Raitakari OT, Juonala M, Rönnemaa T, ym. Cohort profile: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Int J Epidemiol* 2008;37:1220–6.
37. Karlsson L, Tolvanen M, Scheinin NM, ym. Cohort profile: the FinnBrain Birth Cohort Study (FinnBrain). *Int J Epidemiol* 2018;47:15–6.