

Mutageenisuus, karsinogeenisuus ja teratogeenisuus

Eräät vaikutukset, kuten karsinogeenisuus, mutageenisuus ja teratogeenisuus, tulevat esille vasta pitkän ajan kuluttua altistumisen alkamisesta, eivätkä niihin vaikuta aineen muut farmakodynaamiset ominaisuudet. Nämä viivästyneet vaikutukset perustuvat usein (mutta eivät suinkaan aina) reaktiivisten metaboliittien synty-miseen elimistössä ja näiden metaboliittien kovalenttiseen, pysyvään, osittain sattumanvaraiseen sitoutumiseen solujen makromolekyyleihin. Vaikutusten arviointia vaikeuttavat pitkät viipymät ja reaktioiden suhteellinen pysyvyys, mutta nämä vaikutukset ovat saaneet yhä näkyvämmän sijan lääkeaineiden ja muiden kemikaalien haitta-vaikutusten tutkimisessa ja arvioinnissa.

Kemiallisten aineiden aiheuttamat mutaatiot

Mutaatio on periytyvä muutos solun genomissa. Kysymyksessä voi olla geenimutaatio, kromosomaalinen vaurio (aberraatio) tai muutos kromosomien lukumäärässä. Geenimutaatio on tavallisin. Siinä kemikaali tai sen reaktiivinen (elektrofiilinen) metaboliitti useimmiten sitoutuu kovalenttisesti DNA:ssa johonkin emäkseen tai asettuu emäsparien väliin. Sen seurauksena DNA:n replikaation aikana emäspari vaihtuu DNA-juosteesta toiseksi (emäsparisubstituutio, pistemutaatio) tai juosteesta häviää tai siihen tulee uusia emäspareja (lukemisen vaiheistusmutaatio). Puriinin (adeniini) vaihtuessa toiseksi puriiniksi (guaniini) muutosta kutsutaan transitioksi, puriinin vaihtuessa pyrimidiinimäkeksi (tymiini tai sytosiini) transversioksi. Solun entsymaattiset korjausmekanismit korjaavat useimmat DNA-vauriot ennen DNA:n monistumista, mutta ellei vauriota ole korjattu, seurauksena on virheellinen viesti aminohapposynteesiä varten (pistemutaatiossa väärä kodoni).

Mutaation vaikutus riippuu siitä, onko tärkeä aminohappo syntyvässä proteiinissa (esimerkiksi entsyymi) vaihtunut toiseksi. Vaiheistusmutaatiossa kaikki kolmen nukleotidin kodonit voivat muuttua vauriokohdasta eteenpäin ja tuloksena voi olla katkeama tai täysin epäkelpo proteiini. Usein viallinen solu tuhoutuu ohjelmoituneesti

- *geenimutaatio*

- *vaiheistusmutaatio*

- *kromosomivaurio*
- *kromosomien lukumäärä*
- *sukulinjan mutaatio*
- *somaattinen mutaatio*

Kemiallisten aineiden aiheuttaman syövän historiaa

Kemiallinen karsinogeneesi on tunnettu varsin pitkään. Jo 1775 englantilainen lääkäri Percival Pott yhdisti nuohoojilla esiintyvän kivespussin ihosyövän nokeen. 1800-luvun loppupuolella havaittiin väriteollisuuden työntekijöillä runsaasti rakkosyöpää. 1916 japanilaiset Yamagiwa ja Ichikawa tuottivat kemikaaleilla ensimmäisen kokeellisen syövän sivelemällä kivihiilitervaa kaniinin korviin. 1930-luvulla Kennaway työtovereineen eristi ja karakterisoi ensimmäiset polysykliset aromaattiset hiilivedyt kivihiilitervasta ja osoitti puhtaiden yhdisteiden karsinogeenisen vaikutuksen. 1941 Berenblum ja Shubik esittivät kaksivaihe-teorian (initiaatio-promootio) ja 1950-luvulta lähtien useat työryhmät ovat selvittäneet kemiallisten karsinogeenien metabolista aktivaatiota. Syövän molekyylibiologinen tutkimus (onkogeeneit, tuumorisuppressorigeenit) käynnistyi 1980-luvulla ja on ollut erityisen vilkasta 1990-luvulla.

(apoptoosi). DNA-vaurio ja sen paikka geenissä voidaan selvittää molekyylibiologisin menetelmin. Kromosomivauriossa koko kromosomi voi olla viallinen tai pelkästään toinen kromatidi. Useimmat kemialliset aineet aiheuttavat nimenomaan kromatidivaurioita (esim. katkoksia, DNA-pätkien vaihdoksia). Vauriot syntyvät aineen vaikuttaessa kromatidien uudelleenjärjestymiseen solun jakaantumisen aikana. Kromosomivaurioita aiheuttavia aineita (mm. alkyloivat aineet) kutsutaan klastogeneiksi.

Kromosomien lukumäärässä tapahtuvat muutokset ovat harvinaisimpia. Ne aiheuttavat vakavia perinnöllisiä sairauksia (Downin oireyhtymä). Solussa voi olla yksi kromosomi liikaa tai liian vähän (aneuploidia) tai liikaa koko kromosomiston kerrannaisia (polyploidia). Vaurio syntyy solun jakaantumisen aikana esimerkiksi aineen estäessä tumasukkulan muodostuksen (kolkisiini, vinka-alkaloidit).

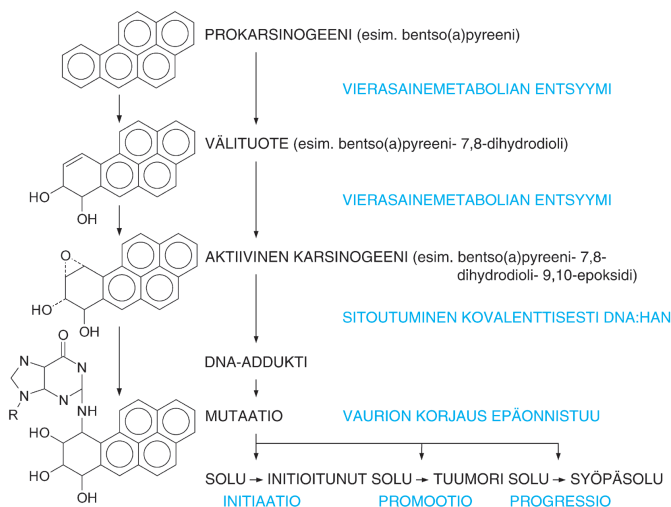
Jokaisessa solussa syntyy spontaanisti eri syistä tuhansia mutaatioita päivässä (esim. reaktiivisten happiradikaalien vaikutuksesta). Suurin osa niistä korjautuu tehokkaasti. Korjaavat entsyymaattiset mekanismit ovat vauriospesifisiä. Mutaatioiden lopullisen ilmenevän ratkaisee syntyneen muutoksen kiertonopeus. Sukusoluihin kohdistuvat mutaatiot ovat perinnöllisiä ja näkyvät vasta seuraavissa sukupolvissa. Altistumisen kannalta naisilla raskauden ensimmäinen kolmannes on kriittisintä aikaa, koska solun jakaantuminen on vilkasta ja alkion munasolujen esiasteet kehittyvät tällöin. Miehillä altitius mutaatioille on samanlaista läpi koko elämän, mutta suurimman osan siittiöistä karsituessa valikoituminen pienentää periytyvän muutoksen riskiä. Toistaiseksi ei tunneta varmuudella yhtään kemikaalien aiheuttamaa periytynyttä muutosta, mutta riskiin on suhtauduttava vakavasti, koska sukusoluihin kohdistuvat vaikutukset voivat pitkällä aikavälillä olla paljon tuhoisampia ihmiskunnalle kuin muut viivästyneet vaikutukset. Somaattisiin soluihin kohdistuvista mutaatioista pahin seuraamus on syöpä.

Mutageenisille aineille altistumista voidaan seurata mittaamalla syntyviä DNA-addukteja (kemikaalin ja emäksen kompleksi) kudoksista ja kromosomimuutoksia (aberraatiot, sisarkromatidivaihdokset) esimerkiksi veren lymfosyyteistä. Ionisoivan säteilyn, styreenin, vinyylkloridin ja etyleenioksidin on todettu aiheuttavan lymfosyyttimuutoksia.

Kemiallinen syövän syntyminen

Syöpä on solujen hillitsemätöntä lisääntymistä, joka johtaa kasvainten kehittymiseen. Kemikaalien aiheuttama syöpä on monivaiheinen prosessi (kuva 8-1), jossa voidaan erottaa initiaatio, promootio ja lopullinen progressio pahanlaatuisiksi kasvaimiksi. Syöpä syntyy, kun kaikki sen syntymistä estävät suojaimekanismit yksi toisensa jälkeen pettävät (tietoruutu L8).

8. Mutagenisuus, karsinogeenisuus ja teratogeenisuus



Kemialliset karsinogeenit

Tunnetut kemialliset karsinogeenit muodostavat hyvin heterogeenisen ryhmän (taulukko 8-1). Rakenteen tarkastelu ei näytä antavan tietoa siitä, onko aine syöpää synnyttävä vai ei. Kaiken lisäksi useimmat kemialliset karsinogeenit ovat kemiallisesti varsin inerttejä, lukuun ottamatta suoraan alkyloivia aineita. Näin ollen kemiallisesta reaktiivisuudestaakaan ei ole apua ennustettaessa karsinogeenisuutta. Useimmat syöpää aiheuttavat aineet ovat elektrofiilisiä yhdisteitä. Nämä yhdisteet reagoivat nukleofiilisten ryhmien kanssa, joita on runsaasti mm. elimistön makromolekyyleissä, ts. proteiineissa ja nukleiinihapoissa. Ellei aine ole aktiivisessa muodossa, sen (prokarsinogeeni) täytyy muuttua aktiiviseksi elektrofiiliseksi yhdisteeksi, jotta se aiheuttaisi syöpää (metabolinen aktivaatio). Aktiiviset metaboliatuotteet sitoutuvat kovalenttisesti solujen makromolekyyleihin, ja tätä tapahtumaa pidetään kemiallisessa karsinogeneesissä initiaatiotapahtumana. Todennäköisin kohdemolekyylä on DNA ja tällöin syntyy mutaatioita ja muita genotoksisia muutoksia. Toinen ryhmä aineita on ns. ei-genotoksiset karsinogeenit, jotka eivät reagoi DNA:n kanssa mutta edistävät syövän syntymistä muilla mekanismeilla. Ne voivat esimerkiksi nopeuttaa soluproliferaatiota, jolloin DNA:n korjaamiseen jäävä aika lyhenee, estää vaurioiden korjausmekanismeja tai apoptoosia. Lisääntynyt soluproliferaatio edistää myös korjaamattoman mutaation ekspressoitumista.

Metabolinen aktivaatio

Lukuun ottamatta suoraan alkyloivia aineita (ks. luku 61) kemialliset karsinogeenit muuttuvat vasta elimistössä aktiivisiksi yhdisteiksi (kuva 8-1). Aktivoituminen elektrofiiliseksi muodoksi tapah-

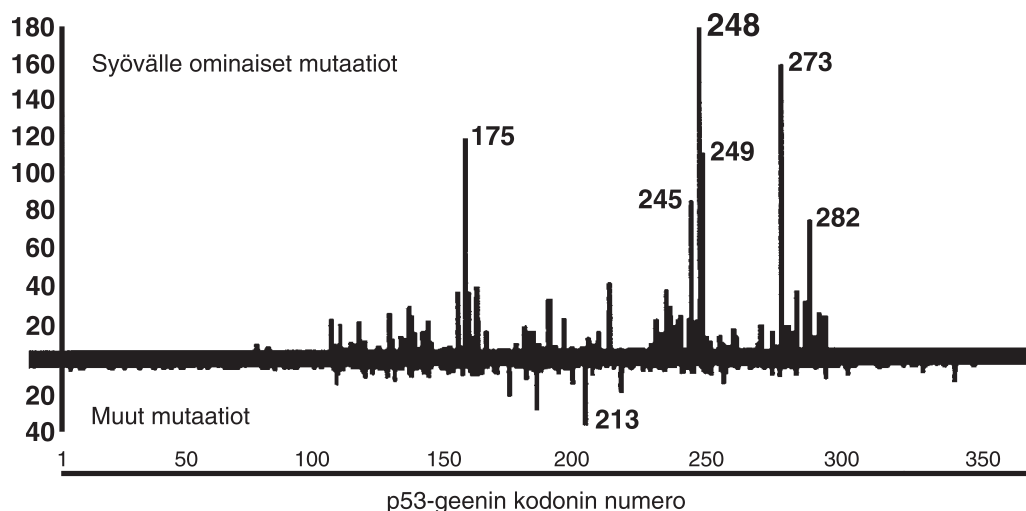
Kuva 8-1. Karsinogeenisuus monivaiheisena tapahtumana. Esimerkkinä karsinogeenin aktivaatiosta bentso(a)pyreenin muuttuminen aktiiviseksi elektrofiiliseksi yhdisteeksi ja sen liittyminen guaniinin N²-asemaan. Ellei muutoksen korjaus onnistu, syntyy pysyvä mutaatio. Lopullisen syövän kehittyminen edellyttää ilmeisesti useita peräkkäisiä mutaatioita.

- *initiaatio*

- *ei-mutageeniset karsinogeenit*

- *entsymaattinen aktivaatioinhibitio*

KARSINOGEENISUUS JA p53-GEENI



Syövän synty ja sen mukana myös syöpää aiheuttavien aineiden vaikutusmekanismit ovat alkaneet nopeasti paljastua viime vuosina. Ratkaiseva virhe syöpäsolussa on usein geenissä, joka ohjaa normaalia kasvua tai solun vuorovaikutusta muiden solujen kanssa. Karsinogeenien vaikutuksien kannalta ovat tärkeiksi osoittautuneet sekä syövän kehitystä edistävät ns. onkogeenit (ras, jun, myc ym.) että sitä estävät kasvunrajoite- eli suppressorigeenit (esim. p53). Yli sata syöpään liittyvää geeniä on löydetty. Ainakin osa niistä näyttää olevan kudosis- ja kasvainspesifisiä.

Noin joka toisesta kliinisestä syövästä löytyy p53-geenin mutaatio. Normaali p53 estää geneettisen vaurion vaikutuksia ainakin kahdella eri mekanismilla. Se pysäyttää solun mitosisyklin G_1 -vaiheeseen ja antaa siten aikaa korjausentsyymeille vaurion korjaamiseen. Jos tämä ei onnistu, p53 on jälleen mukana ohjaamassa solua ohjelmoituneeseen kuolemaan (apoptoosiin). Solun kontrollimekanismien heikentyminen mutaatioissa näyttääkin keskeisen tärkeältä karsinogeenisuuden syyllä. Kaikki hiiret, joilla ei ole p53-geeniä (poistogeenisiä), saavat spontaanin syövän 6 kuukauden ikään mennessä.

Erilaisia mutaatioita tapahtuu oletettavasti geenien kaikissa osissa (p53-geenissä esimerkkinä kuvassa alapäin suuntautuvat piikit). Syöpään

liittyvät p53-geenin mutaatiot eivät ole kuitenkaan jakaantuneet sattumanvaraisesti, ts. mutaatiot eivät ole samanarvoisia (kuvassa ylöspäin suuntautuvat piikit, ns. hot spots). Aineet aiheuttavat omat tyypilliset syöpään liittyvät mutaationsa, ja ne ovat usein vain yhden aminohapon vaihdoksen aiheuttamia pistemutaatioita (missense-mutaatio). Esimerkiksi maksasyöpää aiheuttava aflatoksiini B1 aiheuttaa G:C → T:A -transversion kodonissa 249, ja tästä seuraa arginiinin vaihtuminen seriiniksi.

Proteiinin kriittisessä kohdassa tapahtuva pienikin muutos voi aiheuttaa tertiaarirakenteen muuttumisen, eli proteiinin peptidiketju menee vääränmuotoiselle sykkyrälle eikä muotonsa takia asetu oikein vaikutuskohtaansa ("reseptoriinsa"). Useimmat syöpään liittyvät p53-geenin mutaatiot ovat kehityshistoriallisesti erittäin tarkasti säilyneessä geenin keskiosassa (kodonit 100–293).

Proteiini p53 on 393 aminohaposta muodostunut transkriptiotekijä, joka sitoutuu DNA:han ja vaikuttaa monien geenien ilmentymiseen. Siksi erityisen kriittinen on se proteiinimolekyylin pinta, joka sopii DNA-ketjun reseptorikohtiin, ja pienikin konformaation muutos tai tilaa vievä väärä aminohappo riittää estämään kiinnittymisen.

Jouko Tuomisto

8. Mutagenisuus, karsinogeenisuus ja teratogeenisuus

tuu entsyymaattisesti. Samat entsyymijärjestelmät, jotka metaboloivat lääkeaineita ja muita elimistölle vieraita aineita tehottomiksi (ks. luku 5), muuttavat karsinogeenia reaktiiviseen muotoon. Tärkein entsyymijärjestelmä ovat sytokromi P450-entsyymit. Tämä järjestelmä katalysoi useita erityyppisiä aktivaatioreaktioita, mm. aromaattisten ja kaksoissidoksia sisältävien alifaattisten yhdisteiden epoksidaation ja aromaattisten amiinien N-hydroksylaation. Metaboliaentsyymien geneettinen polymorfia saattaa vaikuttaa myös syöpänsairastumisherkkyteen.

Initiaatio

Initiaatiossa aine aiheuttaa DNA-vaurion. Jos DNA-vauriota ei pystytä korjaamaan ennen kuin solu jakaantuu, vaurio jää pysyväksi. DNA-vaurion korjauksen epäonnistuminen on ilmeisesti yksi keskeisimpiä tapahtumia syövän synnyssä. Syövän kehittymiseen tarvitaan useita peräkkäisiä mutaatioita (joiden väli voi olla jopa vuosia) ja niiden on kohdistuttava tärkeisiin geeneihin oikeassa järjestyksessä. Tällaisia näyttävät olevan proto-onkogeenit (esimerkiksi *ras*, *myc*, *fos*), jotka säätelevät solujen jakaantumista. Mutaation seurauksena ne aktivoituvat onkogeneiksi. Onkogeenit tuottavat kasvutekijöitä ja niiden reseptoreita ja aktivoivat solujen lisääntymistä proteiinkininaasien ja muiden tekijöiden välityksellä. Pysyvä onkogeenien aktivaatio käynnistää hillittömän jakaantumisen ja pitää sitä yllä. Mutaatio voi kohdistua myös kasvunrajoitegeeneihin (esimerkiksi p53, tietoruutu L8), jotka normaalisti estävät solua jakaantumasta. Kun jarru poistuu, solujen jakaantuminen alkaa. Samanaikainen mutaatio molemmissa geenityypeissä saattaa laukaista syövän lopullisesti.

- *korjauksen epäonnistuminen*

- *proto-onkogeenit*

- *kasvunrajoitegeenit*

Promootiovaihe

Initiaativaihetta seuraa monin verroin pitempi vaihe, jonka aikana normaaleilta näyttävät solut kehittyvät syöpäsoluiksi, jos olosuhteet ovat sopivat (kuva 8-1). Ihmisellä tämä latenssiaika kestää vuosia, jopa vuosikymmeniä, kuten keuhkosyövästä ja maksasyövästä tiedetään. Promootiovaiheen aikana solussa tapahtuu useita biokemiallisia muutoksia, joista vasta osa tunnetaan. Jos vaurioituneen DNA:n korjaus ei onnistu, apoptoosi tuhoaa viallisen solun eikä mutaatio pääse leviämään. Jos apoptoosi on estynyt, vialliset solut säilyvät ja jakautuvat.

Apoptoosin esto on yksi mekanismi, jolla tuumoripromootorit edistävät syövän syntyä. Lisäksi tuumoripromootorit nopeuttavat solujen jakautumista (mitogeeninen vaikutus) ja estävät solujen välistä tiedonvaihtoa. Vaikutukset saattavat olla hyvinkin spesifisiä, reseptorivälitteisiä (esim. hormonit).

- *apoptoosi*

Taulukko 8-1. Esimerkkejä karsinogeenien ryhmistä.

Aineryhmä	Esimerkkejä	Ihmistä altistavia tekijöitä
1. Genotoksisia karsinogeenieja		
Polysykliset aromaattiset hiilivedyt	Bentso(a)pyreeni	Tupakanpoltto, kaupunki-ilma, teollisuus
Aromaattiset amiinit	2-asetyyliamino-fluoreeni	Teollisuus
Nitrosamiinit	Dimetyylnitrosamiini	Ravinto
Alkyloivat ja aryloivat yhdisteet	Solunsalpaajat	Syövänhoito, teollisuus
Klooria sisältävät hiilivedyt	Vinyylikloridi, CCl ₄	Teollisuus, eräät saasteet
Metallit	Beryllium, kadmium, kromi	Teollisuus
Alkoholijuomat	Etanoli	Nautintoaine
Luonnon karsinogeenit	Aflatoksiinit	Yleensä endeeminen
Auringonvalo ja UV-valo		Liiallinen altistuminen
2. Ei-genotoksisia karsinogeenieja		
Promoottorit	Forboliesterit, TCDD, sappihapot	Kokeellinen näyttö
Kiinteät aineet	Asbesti	Teollisuus
Hormonit	Estrogeenit	Lääkkeellinen käyttö
Immunosuppressiivit	Siklosporiini, atsatiopriini	Lääkkeellinen käyttö
3. Luokittelemattomia		
Peroksisomiproliferaattorit	Klofibraatti, ftalaatit	Eläinkarsinogeenieja

• *promoottorit*

Promoottorit eivät pysty aiheuttamaan syöpää yksinään (ts. niiltä puuttuu initiaatiovaikutus) ja niiden vaikutus on ohimenevä. Promootio lakkaa kun altistus päättyy. Ei-genotoksiset karsinogeenit (taulukko 8-1) ovat pääasiassa syövän promoottoreita. Promootion aikana syöpäsolujen ominaisuudet muuttuvat niin, että ne saavuttavat kasvuedun ympäröivään kudokseen nähden. Tämäkin edistää syövän kehittymistä.

Lopulta kasvain muuttuu pahanlaatuiseksi (progressio). Se tunkeutuu ympäröivään kudokseen ja saattaa lähettää etäpesäkkeitä.

Kemiallinen karsinogeneesi ihmisessä

• *ympäristö ja syöpä*

Epidemiologinen tieto viittaa siihen, että huomattava osa ihmisen syövästä johtuisi ympäristötekijöistä, joihin kuuluvat mm. ravinto

8. Mutageenisuus, karsinogeenisuus ja teratogeenisuus

(mm. runsas rasva edistää), auringonvalo (UV-säteet), ionisoiva säteily (radon), kemikaalit ja elämäntavat (alkoholinkäyttö). Vaikuttavin todistusaineisto tulee tutkimuksista, joissa on selvitelty syövän esiintymiseroja eri maissa ja sitä, kuinka syövän ilmaantuvuus muuttuu ihmisten muuttaessa maasta toiseen. Toinen vahva todiste on tupakoinnin vaikutus. Vielä viime vuosisadan loppupuolella keuhkosyöpä oli harvinainen syöpämuoto, mutta kuten lukuisat epidemiologiset tutkimukset osoittavat, tupakanpolto on lisännyt keuhkosyövän (ja eräiden muiden syöpämuotojen) esiintymistä. Ensimmäinen havaittu kemiallinen karsinogeeni liittyi työympäristöön, ja näin on hyvin usein ollut myöhemminkin (taulukko 8-2).

Koska latenssiajat ovat pitkät, syöpä on yleensä vanhemman iän sairaus. Ensimmäinen esimerkki ihmisen sikiökaudella syntyvästä syövästä havaittiin vasta 1971, kun synteettisen estrogeenin, dietyylilistilbestrolin, huomattiin aiheuttavan emättimen adenokarsinoomaa teini-ikäiselle tytölle, jonka äiti oli raskauden aikana saanut tätä ainetta. Eläinkokeiden perusteella tiedetään, että ns. suorat alkyloivat aineet ovat hyvin potentteja transplantaarisia karsinogeeniä, kun taas karsinogeenit, joiden on aktivoitava elimistössä, ovat tehokkaita vasta raskauden loppupuolella. Tämä ilmiö on liitetty havaintoon, että koe-eläinten sikiöistä puuttuvat karsinogeeniä aktivoivat

o maiden erot

o tupakointi

o työ

• latenssiaika

Taulukko 8-2. Aineita tai seoksia, joiden on todettu aiheuttavan syöpää ihmisessä.

Kemikaali	Kohde-elin
Noki, tervat, mineraaliöljyt	Iho, keuhkot
Dieselpakokaasu	Keuhkot
Tupakansavu	Keuhkot, useat muut kudokset
Teollisuuskemikaaleja	
2-naftyyliamiini	Virtsarakko
bentsidiini	Virtsarakko
4-aminobifenyyl	Virtsarakko
kloorimetyylimetyylieetteri	Keuhkot
nikkeliyhdisteet	Keuhkot, nenän sivuontelot
asbesti	Keuhkot
kromiyhdisteet	Keuhkot
arseeniyhdisteet	Iho, keuhkot
kadmiumyhdisteet	Eturauhanen, keuhkot
vinyylilokloridi	Maksa
bentseeni	Luuydin
etyleenioksidi	Leukemia, lymfooma
styreeni	Leukemia, lymfooma
Lääkkeitä	
kloorinafatsiini	Virtsarakko
sinappikaasu	Keuhkot
dietyylilistilbestroli	Emätin
melfalaani	Luuydin
syklofosfamidi	Luuydin, virtsarakko
klorambusiili	Luuydin
tiotepa	Luuydin
Luonnossa syntyviä yhdisteitä	
aflatoksiini	Maksa
alkoholijuomat	Suu, nielu, ruokatorvi, maksa

Luetteloon on otettu Kansainvälisen syöpätutkimustoimiston (IARC) julkaisemissa selvitetyissä käsitellyt yhdisteitä tai seoksia, joiden ihmiskarsinogeenisuudesta katsotaan olevan riittävää tai melkein riittävää näyttöä.

entsyymit. Ihmissikiö näyttää oleva erilainen tässä suhteessa (ks. luku 5).

Teratogeenisuus

Teratogeenisuudella tarkoitetaan aineen kykyä aiheuttaa sikiölle spesifisiä epämuodostumia annoksin, jotka eivät ole äidille toksisia. Muutokset voivat olla rakenteellisia (sydämen rakenneviat) ja toiminnan häiriöitä (keskushermostoperäiset käyttäytymismuutokset) tai pahoja epämuodostumia (sormien, varpaiden tai raajojen puute). Jos sikiö on hyvin vakavasti vaurioitunut, raskaus keskeytyy spontaanisti heti raskauden alkuvaiheessa. Syntyvistä lapsista on epämuodostuneita arviolta 2–3 % ja toiminnallisia häiriöitä ilmenee myöhemmällä iällä 6–7 %:lla.

Tiedot teratogeenisuudesta pohjautuvat pitkälle eläinkokeista saatuihin havaintoihin. Teratogeenisuusvasteissa on laji- ja jopa kanta-kohtaisia eroja, joten eläinkokeista saatavia tuloksia ei voi kuitenkaan soveltaa suoraan ihmisiin.

Jonkin epämuodostuman aikaansaamiseksi teratogeenin on vaikuttava tiettyä tarkkarajaisena aikana. Herkkyysaikojen on havaittu korreloivan hyvin organogeneesin tapahtuma-aikojen kanssa. Ihmisellä herkkä aika ulottuu kolmannelta kahdeksanteen (mahdollisesti kahdenteentoista) raskausviikkoon, joskin pieniä rakenteellisia ja erityisesti toiminnallisia häiriöitä voi syntyä tämän ajanjakson jälkeenkin. Koska aivojen anatominen ja varsinkin toiminnallinen kehitys jatkuu vielä pitkään syntymän jälkeenkin, voivat aineet aiheuttaa käyttäytymishäiriöihin johtavia muutoksia silloinkin, kun muu organogeneesi on ohi.

- *teratogeeninen spesifisyys*

Teratogeeni aiheuttaa yleensä vain aineelle ominaisten epämuodostumien synnyn. Toisaalta on olemassa ”yleisiä” teratogeenia, jotka vaikuttavat raskauden kaikissa vaiheissa aiheuttaen kullekin vaiheelle tyypillisiä vaurioita, esim. raskauden alussa sikiön kuoleman ja resorption, sen jälkeen erilaisia epämuodostumia organogeneesin vaiheen mukaan ja myöhemmin vielä toiminnallisia häiriöitä. Myös annoksen suuruus vaikuttaa syntyvän vaurion vakavuuteen. Useimmat eläinteratogeenit ovat varsin selektiivisiä: ne vaikuttavat pääasiassa sikiön kehitykseen häiritsemättä istukan toimintaa tai aiheuttamatta toksisia vaikutuksia äidille. Toisaalta on aineita, jotka häiritsemällä koko äiti-istukka-sikiöketjua johtavat epämuodostumien syntyyn. Eräät aineet, esim. kolkisiini, tappavat sikiön, mutta eivät aiheuta epämuodostumia.

Huolimatta parin viime vuosikymmenen intensiivisestä tutkimustyöstä epämuodostumien syntymekanismeista tiedetään hyvin vähän. Sytotoksisuus (alkyloivat aineet), epänormaali reseptorivälitteinen vaikutus (suurten glukokortikoidiannosten aiheuttama suolakihalkio hiirellä), mutaatiot, solun jakaantumishäiriöt ja ravitsemustekijät

8. Mutageenisuus, karsinogeenisuus ja teratogeenisuus

(foolihapon puute) ovat eläinkokeiden perusteella tärkeitä syitä epämuodostumiin. Organogeneesin aikana solujen jakaantuminen ja erilaistuminen on vilkasta ja ohjautuu herkästi vääriille raiteille. Noin neljäsosan ihmisen kehityshäiriöistä on esitetty johtuvan geneettisistä tekijöistä tai kromosomiberraatioista ja alle 10 %:n erilaisista ympäristötekijöistä. Noin kahdesta kolmasosasta syytä ei tunneta.

Periaatteessa tietoa ihmiselle teratogeenisista aineista saadaan kahdella tavalla: epidemiologisista tutkimuksista ja tapausselostuksista. Analyttis-epidemiologista tutkimustapaa on viime vuosina pyritty käyttämään hyväksi, koska mm. Suomessa on korkeatasoinen epämuodostumarekisteri, jonka avulla verrokkitutkimukset ovat mahdollisia. Selvästi jonkin lääkeaineen käyttöön tai kemialliseen altistumiseen liittyviä epämuodostumia on ihmisellä havaittu verrattain vähän. Taulukkoon 8-3 on koottu näistä tärkeimmät.

On tietenkin selvää, että raskaana olevien naisten on vältettävä lääkkeiden turhaa käyttöä. Useissa tutkimuksissa on todettu, että yli 90 % naisista käyttää lääkeaineita jossakin raskauden vaiheessa ja muutama prosentti käyttää hyvin useita lääkkeitä. Tärkeä ongelmatilanne syntyy, kun jotain potentiaalisesti teratogeenista lääkettä käyttävä nainen tulee huomaamattaan raskaaksi. Ratkaisu tähän ongelmaan on raskauden riittävän varhainen toteaminen luotettavalla raskaustestillä, mutta tässäkin kuukautisten epäsäännöllisyys aiheuttaa suuria vaikeuksia. Yleensä raskaustestit antavat positiivisen tuloksen, kun edellisistä kuukautisista on kulunut 35 vrk. Sikiölle kriittisin vaihe alkaa 20. raskauspäivänä eli juuri samana aikana. Lääkkeen käyttö ehditään siis ideaalitapauksessa lopettaa juuri ajoissa, mutta riski suurenee sitä enemmän, mitä epäsäännöllisemmät kuukautiset ovat. Siten ainoa tehokas keino lääkeaineiden aiheuttamien epämuodostumien ehkäisemiseksi on asettaa erikoisvaatimuksia lääkkeille,

Historiaa

Teratogeenisuus tulee kreikkalaisesta sanasta teras, epämuodostuma, epäsi-kiö. Monien ulkoisten tekijöiden huomattiin varhain aiheuttavan eläimillä epämuodostumia, näitä olivat mm. lämpötila, myrkyt ja vitamiinipuutos. Teratogeenisistä tutkimuksista ovat kiirehtineet kolme tapaus, joissa ulkoisen tekijän todettiin aiheuttaneen synnynnäisiä epämuodostumia ihmisessä. 1920-luvulla havaittiin, että raskauden aikana lantion alueelle kohdistunut röntgensäteily saattoi aiheuttaa sikiön epämuodostumia. Australiassa syntyi 1940-luvulla kuuroja ja sokeita lapsia, minkä syyksi osoitettiin vihurirokoinfektio.

1950- ja 60-luvun vaihteessa sattui ns. talidomidikatastrofi. Länsi-Saksassa tuotiin 50-luvun lopulla markkinoille talidomidiniminen uni- ja rauhoittava lääke, joka oli varsin tehokas ja ilmeisen vähän toksinen. Varsin pian talidomidin markkinoille tulon jälkeen raajaepämuodostumien (fokomelia ja amelia) määrä alkoi lisääntyä rajusti. Hampurin yliopistollisella lastenkliniikalla ei vuosina 1949-58 ollut yhtään fokomeliatapaus, 1959 oli 1, 1960 jo 30 ja 1961 peräti 154. Talidomidin myyntikäyrä ja fokomeliatapauksen esiintymiskäyrä ovat lähes identtiset (8-9 kuukauden siirtymä jälkimmäisessä). Useissa tutkimuksissa eri puolilla maailmaa osoitettiin, että käytännöllisesti katsoen kaikissa fokomeliatapauksissa äiti oli käyttänyt talidomidia kolmannen ja kahdeksannen raskausviikon välillä. Talidomidi poistettiin markkinoilta vuoden 1961 lopussa ja fokomeliatapauksen määrä väheni jyrkästi. Talidomidin vaurioittamia lapsia syntyi noin 10 000.

Taulukko 8-3. Ihmissikiölle teratogeenisia aineita. Kaikki taulukon aineet on todettu teratogeenisiksi myös eläinkokeissa.

Kemikaali	Pääasialliset kohde-elimet	Todisteiden luonne
Talidomidi	Raajat (fokomelia), sydän, jne.	Epidemiologinen
Androgeenit	Virilisaatio	Epidemiologinen
Foolihappoantagonistit	Sekalaisia, abortti	Tapausselostukset
Metyylielohopea	Hermosto	Epidemiologinen
Alkoholi	Kasvu, hermosto, silmä, jne.	Epidemiologinen
Epilepsialääkkeet	Kasvot, sormet, sydän, jne.	Epidemiologinen
Amfetamiinit	Sydän ym.	Tapausselostukset
Oraaliset antikoagulantit	Nenä, silmähermo, luusto ym.	Tapausselostukset
Alkyloivat yhdisteet	Sekalaisia, abortti	Tapausselostukset
Sulfonyyliureat	Sekalaisia	Tapausselostukset
Tetrasykliinit	Hampaat, luusto	Epidemiologinen
Retinoidit	Korvat, silmät, sydän, hermosto	Tapausselostukset

Yleisfarmakologiaa ja -toksikologiaa

joita fertiili-ikäiset naiset käyttävät. Myös elämäntavat ovat keskeisellä sijalla, sillä sekä äidin tupakointi että alkoholinkäyttö raskauden aikana aiheuttavat sekä sikiötoksisuutta että todennäköisesti teratogeenisuutta.

Hannu Komulainen