

# 8

## SÄTEILYN GENEETTISET VAIKUTUKSET

Sisko Salomaa

### SISÄLLYSLUETTELO

8.1	Ihmisen perinnölliset sairaudet .....	122
8.2	Perinnöllisten sairauksien taustailmaantuvuus .....	125
8.3	Perinnöllisen riskin arviointi .....	126

Geneettisillä eli perinnöllisillä haitoilla tarkoitetaan vanhempien sukusoluissa tapahtuneiden mutaatioiden jälkeläisille välittämiä perinnöllisiä muutoksia. Tällöin mutaatio esiintyy jälkeläisen jokaisessa solussa ja voi periytyä edelleen seuraavalle sukupolvelle.

Vastausta siihen kuinka paljon tietty säteilyannos lisää ihmisen sukusolujen mutaatiotaajuutta, ja kuinka tämä lisäys vaikuttaa tulevien sukupolvien terveyteen etsitään vielä. Säteilylle altistuneiden ihmisryhmien perinnöllisten terveyshaittojen arviointi on ollut monestakin syystä varsin vaikea tehtävä. Seuraavaan sukupolveen välittyvä sukusolulinjan eli ituradan mutaatio voi periaatteessa tapahtua missä tahansa ihmisen noin 30 000 geenistä. Täten myös mutaatiosta mahdollisesti aiheutuvien haittojen tyyppi ja vakavuus vaihtelevat suuresti. Säteilyn perinnöllisen riskin arvioinnissa suurin epävarmuus liittyy siihen että tähän päivään mennessä yhdessäkään ihmispopulaatiossa ei ole suoraan voitu vahvistaa säteilyn aiheuttamia perinnöllisiä haittoja - ei edes Hiroshiman ja Nagasakin atomipommitusten uhrien jälkeläisissä. Säteilyn perinnöllisen riskin arviointi pohjautuukin toisaalta yleiseen tietoon ihmisen perimästä ja toisaalta eläinkokeisiin.

Vaikka koe-eläimillä tehdyt tutkimukset kiistattomasti osoittavat perinnöllisten haittojen ja säteilyaltistuksen välisen yhteyden, on riskin todellinen suuruusluokka ihmisellä pitkälti tuntematon. Ihminen on ilmeisesti vähemmän herkkä perinnöllisille haitoille kuin koe-eläimet, mahdollisesti sukusolu- ja alkiovaiheessa tapahtuvan voimakkaan valinnan vuoksi. Ihmisellä vakavien perinnöllisten haittojen todennäköisyys säteilyaltistuksen seurauksena on selvästi pienempi kuin syövän todennäköisyys.

## 8.1 | Ihmisen perinnölliset sairaudet

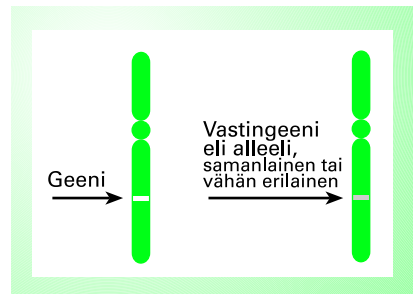
Perinnölliset sairaudet johtuvat yksilön solujen DNA:n rakenteessa tai säätelyssä tapahtuneista muutoksista. Perintötekijät eli geenit sijaitsevat tuman kromosomeissa, ja perintöinformaatio välittyy tiettyinä DNA:n emäsjärjestyksenä eli sekvenssinä (katso luku 1). Ituradan eli sukusolulinjan soluissa tapahtunut mutaatio voi välittyä seuraaviin sukupolviin. Ihmisen perinnöllisiä sairauksia tunnetaan yli 5 000. Erilaisten mutaatioiden vaikutuksesta geeni saattaa tuottaa rakenteeltaan muuttunutta valkuaisainetta, joka ei toimi normaalisti. Geenit ovat tavalla tai toisella mukana lähes kaikissa sairauksissa. Erityisen selvää tämä on niin sanotuissa klassisissa perinnöllisissä sairauksissa (yhden geenin vauriot).

Perinnölliset sairaudet on perinteisesti jaettu kolmeen luokkaan: yhden geenin sairaudet, kromosomivauriot ja monitekijäiset sairaudet. Kuitenkin viime aikoina on tunnistettu näiden lisäksi uusia geenien säätelyn ja geneettisten tautien mekanismeja. Nämä mekanismit olivat aikoinaan klassisen perinnöllisyystieteen harrastajille tuntemattomia, ja siten eivät myöskään vielä ole sisältyneet säteilyn perinnöllisten vaikutusten riskinarviointeihin. Tällaisia ovat muun muassa genominen leimautuminen (imprinting), uniparentaalinen disomia, sytoplasminen periytyminen, antisipaatio ja alleliekspansio sekä mosaikismi. Säteilyn vaikutusta näihin periytymisen mekanismeihin ei tunneta tarpeeksi, eikä niitä siten myöskään ole otettu huomioon riskinarvioinnissa.

## Yhden geenin sairaudet

Yhden geenin sairauksia kutsutaan usein myös mendelöiviksi sairauksiksi Gregor Mendelin mukaan. Mendel kuvasi ensimmäisenä periytymisen periaatteet. Sama tauti voi johtua kymmenistä, jopa sadoista geenin eri kohdissa sijaitsevista virheistä. Näille virheille yhteistä on silloin, että ne tekevät geenin tuotteesta viallisen tai kelvottoman.

Jokaisella geenillä on kromosomissa oma paikkansa eli lokus. Geeneistä on olemassa hiukan toisistaan poikkeavia muotoja eli alleeleja (vastin- eli samanpaikkaisia geenejä). Kutakin geeniä on yleensä olemassa kaksi kappaletta, joista toinen sijaitsee isältä ja toinen äidiltä perityssä kromosomissa (kuva 8.1). Yksilön perimä eli genotyyppi kuvaa geenien alleeliyhdistelmiä. Fenotyyppi eli ilmiasu merkitsee puolestaan näiden alleelien aiheuttamia ominaisuuksia, joita ympäristötekijät osaltaan muokkaavat.

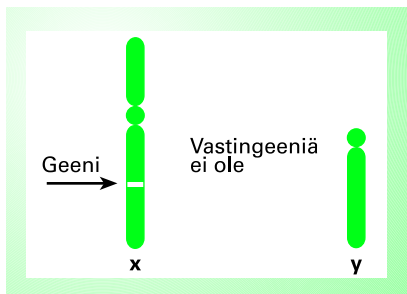


**KUVA 8.1 Kromosomipari**

Toinen kromosomi on peritty äidiltä, toinen isältä.

Yksinkertaiset mendelöivät ominaisuudet voivat periä joko autosomaalisesti (jolloin geenit sijaitsevat jossakin 22 autosomiparista = muut kuin sukupuolikromosomit), tai X-kromosomiin kytkeytyneinä (geenit sijaitsevat X-kromosomissa). Miespuoliselle jälkeläiselle X-kromosomiin kytkeytyvät geenit periytyvät aina äidiltä, koska isältä periytyy Y-kromosomi (Kuva 8.2). Sairaus periytyy dominoivasti eli vallitsevasti, jos jo yhden alleelin mutaatio saa aikaan kliiniset oireet. Resessiivinen eli peittyvästi periytyvä sairaus puolestaan ilmaantuu vain jos geenin molemmat alleel-

lit ovat viallisia. Tunnetuista ihmisen perinnöllisistä sairauksista 70 prosenttia on vallitsevasti, 25 prosenttia peittyvästi ja 5 prosenttia X-kromosomaalisesti periytyviä. Arviolta 2,4 prosentilla vastasyntyneistä on jokin yhden geenin sairaus.



**KUVA 8.2 Sukupuolikromosomit (x ja y) miehellä**

Uusia geenimutaatioita syntyy jatkuvasti jo spontaanistikin. Useimmiten havaitaan dominoivia mutaatioita, sillä vallitsevan periytymisensä vuoksi ne ilmenevät heti seuraavassa sukupolvessa, kun taas resessiivinen uusi mutaatio jää seuraavassa sukupolvessa todennäköisesti havaitsematta. Mutaatiotaajuus vaihtelee geneittäin. Eräiden geenien mutaatiotaajuudeksi on arvioitu 1/30 000–1/50 000 elävänä syntynyttä lasta kohden, kun taas taustailmaantuvuus joidenkin muiden geenien kohdalla voi olla huomattavastikin alhaisempi. Joidenkin ihmisten perinnöllisten sairauksien kohdalla mutaatiotaajuus voi olla selvästi korkeampikin, esimerkiksi neurofibromatoosi I:ssä 1/6 000.

## Kromosomimuutokset

Ihmisen somaattisissa soluissa on yleensä 46 kromosomia. Nämä koostuvat 22 autosomiparista ja yhdestä sukupuolikromosomiparista. Sukusolujen muodostuessa kromosomiluku puolittuu, jolloin kutakin kromosomityyppiä on yksi kappale. Hedelmöityksessä kromosomiluku kasvaa jälleen kaksinkertaiseksi. Jos kromosomeissa on vaurioita (esimerkiksi translokaatioita) tai jos kromosomien määrä ei ole normaali (aneuploidia), seurauksena on yleensä huomattavia kehityshäiriöitä. Kromosomistoltaan poikkeavien yksilöiden kehitys pysähtyy yleensä jo alkiovaiheessa.

## Monitekijäinen ja polygeeninen periytyminen

Geenien osuus ei ole yhtä selvä silloin, kun sairauten altistaa useampi perintötekijä. Useiden merkittävien kansantautien taustalta on löytynyt tauteihin altistavia geenimuotoja. Tällaisia monitekijäisiä sairauksia ovat muun muassa verenpainetauti, diabetes ja Alzheimerin tauti. Perinnöllinen alttius sairastua syntyy usean geenin yhteisvaikutuksesta. Lisäksi ympäristötekijöillä ja elintavoilla on ratkaiseva osuus taudin puhkeamisessa.

Termit polygeeninen ja monitekijäinen (multifactorial) viittaavat sellaisiin ominaisuuksiin, sairauksiin ja synnynnäisiin epämuodostumiin, joiden periytymiseen liittyy useampia geenejä. Monitekijäinen ominaisuus tai sairaus on kyseessä silloin kun yksittäisen ominaisuuden tai vamman taustalla on selvä geneettinen alttius, mutta sen kehittämisessä on myös ympäristötekijöillä osuutta. Nämä ympäristötekijät voivat olla hyvin monenlaisia, alkaen alkion ja sikiön kehitysolosuhteista. Esimerkkeinä voidaan mainita lääkeaineet, myrkyt, virukset ja bakteerit, tai toisaalta äidin epänormaali aineenvaihdunta, kuten diabetes, aliravitsemus tai kuume. Monitekijäiset sairaudet pitävät sisällään hyvin monenlaisia kehitysvammoja ja sairauksia, ja niitä esiintyy kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa väestöissä.

Monitekijäiset sairaudet saa aikaan ympäristötekijän tai -tekijöiden ja herkkä genotyypin yhdistelmä. Herkkyys periytyy perheittäin, eikä johtopäätöksiä voi yleistää koko väestöön. Monitekijäisten sairauksien kohdalla myös sukupolven yli hyppäävät mutaatioiden vaikutukset ovat mahdollisia.

Ympäristötekijöiden ja synnynnäisten epämuodostumien suhde on varsin monimutkainen ongelma. Ihmisellä on hyvin vaikea osoittaa yksittäisiä ympäristötekijöitä, jotka toistettavasti olisivat yhteydessä tiettyihin synnynnäisiin epämuodostumiin.

## 8.2 | Perinnöllisten sairauksien taustailmaantuvuus

Säteilyn aiheuttamaa perinnöllistä lisäriskiä arvioidaan suhteessa perinnöllisten sairauksien ja synnynnäisten epämuodostumien taustailmaantuvuuteen. Kaikissa tutkituissa ihmispopulaatioissa havaitaan 2–3 prosentilla vastasyntyneistä niin vakavia kehityshäiriöitä, että niillä on joko vaikutusta elinikään tai ne ilman hoitoa johtavat vakaviin toiminnallisiin haittoihin. Näiden lisäksi 2–3 prosentilla havaitaan synnynnäisiä epämuodostumia 5 vuoden ikään mennessä. Pienempiä epämuodostumia havaitaan vielä 5–13 prosentilla kaikista ihmisistä. Synnynnäisten epämuodostumien syyt ovat kuitenkin moninaisia ja niiden perinnöllisen, mutaatioista johtuvan osuuden arviointi on vaikeaa.

Ympäristön mutageeneille altistumisen seurauksena syntyvissä perinnöllisissä haitoissa luotettavimpina indikaattoreina pidetään dominoivien ja X-kromosomiin kytkeytyneiden mutaatioiden määrää, koska niiden vaikutus voidaan havaita jo seuraavassa sukupolvessa. Autosomaalisten resessiivisten mutaatioiden vaikutusten voidaan odottaa ilmenevän vasta useiden sukupolvien päästä.

Autosomeissa vallitsevasti periytyvien sairauksien taustailmaantuvuus on helpoin selvittää. Eräät näistä sairauksista ovat niin vakavia, että niitä vastaan on vahva valintapaine: näiden sairauksien esiintyminen väestössä kuvaa tasapainotilannetta jatkuvasti syntyvien uusien mutaatioiden ja niistä koituvan haitan välillä. Tällaisia merkkimutaatioita olisi tietysti periaatteessa hyvä käyttää indikaattorina ympäristön mutageeneista, mutta ne ovat kuitenkin liian harvinaisia, jotta niihin perustuen olisi realistista odottaa havaittavan mutaatiotaajuuksien muutoksia mutageenialtistuksien seurauksena.

Ympäristön mutageenien, kuten säteilyn, perinnöllisten vaikutusten havaitseminen ihmispopulaatioissa on hankalaa siitäkin syystä, että muut tekijät saattavat olla merkittävämpiä niiden ilmaantuvuudessa. Eräs tällainen tekijä on vanhempien ikä. Isän iän tiedetään vaikuttavan eräiden autosomaalisten dominoivien sairauksien ilmaantuvuuteen, ja äidin ikä vaikuttaa vastaavalla tavalla kromosomaalisten poikkeavuuksien, kuten Downin syndrooman esiintymiseen.

Peittyvästi periytyvien sairauksien geenivirheet ovat yleisiä. Meistä jokainen kantaa perimässään 5–10 peittyvästi periytyvän taudin geenivirhettä. Koska ne eivät aiheuta oireita, ne eivät vaikuta ihmisten elämään mitenkään – ellei kaksi samaa geenivirhettä perimässään kantavaa saa lasta. Tällöin heillä on 25 prosentin riski saada sairas lapsi. Jälkeläisten sukulaisasioliitot lisäävät mutaation homotsygoitumisen, eli sairauden ilmenemisen, todennäköisyyttä.

Kromosomaalisten sairauksien esiintyvyyttä on yleensä tutkittu vastasyntyneistä. Spontaneissa keskenmenoissa niiden osuus on kuitenkin suurempi, ja useimmat sikiöt joilla on kromosomien lukumäärän muutos, eivät ole elinkykyisiä. Siten säteilyn aiheuttamien nondisjunktioiden tai kromosomivaurioiden voi pikemmin odottaa lisäävän keskenmenojen määrää kuin kromosomaalisesti poikkeavien vastasyntyneiden määrää. Säteilyn aiheuttama lisäys vastasyntyneiden kromosomaalisissa sairauksissa olisi siten todennäköisesti pieni.

### 8.3 | Perinnöllisen riskin arviointi

Vaikka säteilylle altistuneilla ihmisillä on voitu havaita muita säteilyn haittavaikutuksia, kuten syövän lisääntymistä, perinnölliset terveyshaitat eivät ole tilastollisesti merkittävästi lisääntyneet edes Hiroshiman ja Nagasakin atomipommitusten uhrien jälkeläisillä. Tässä väestössä sätei-

lyannokset kuitenkin olivat kohtalaisen suuria, osalla jopa deterministisiä vaikutuksia aiheuttavia. Altistuneiden vanhempien jälkeläisiä on myös seurattu verraten tarkkaan. Ydinräjähdyksistä alle kahden kilometrin etäisyydellä altistuneille vanhemmille syntyneitä lapsia kohortissa on 31 150, ja näille on olemassa iän ja sukupuolen mukaan vakioitu 41 066 jälkeläisen kontrolliryhmä, joiden vanhemmat olivat altistuneet hyvin vähän tai ei lainkaan.

Aineistosta on tutkittu useita perinnöllistä haittaa indikoivia tekijöitä, muun muassa kuolleena syntyneiden lasten ja suurten synnynnäisten epämuodostumien määrää, elävänä syntyneiden kuolleisuutta, ensimmäisessä sukupolvessa esiintyviä kasvaimia sekä kromosomimuutoksia. Kaikkia haittoja ei ole tutkittu koko väestöstä, ja altistuneiden vanhempien keskimääräiset sulusoluanokset vaihtelevat eri osa-aineistoissa välillä 0,36–0,60 Sv.

Säteilyn perinnöllisiä vaikutuksia on tutkittu myös muun muassa lääketieteellisen säteilyaltistuksen jälkeen ja korkean taustasäteilyn alueilla Intiassa, Brasiliassa, Kanadassa, Venäjällä ja Kiinassa asuvilla ihmisillä. Tutkimuksia on tehty myös röntgenhoitajilla ja Tshernobylin laskeumalle altistuneissa väestöissä. Yleisesti ottaen näistä ei kuitenkaan ole saatu paljon lisävalaistusta ihmisen perinnöllisiin riskiarvioihin. Hiroshiman ja Nagasakin aineisto pysyy edelleen tässä suhteessa tärkeimpänä.

## Kaksinkertaistumisannos

Säteilyn perinnöllisten haittojen mittayksikkönä käytetään usein kaksinkertaistumisannosta (doubling dose). Tällä tarkoitetaan sitä sulusoluannosta, joka tarvitaan mutaatiotaajuuden kaksinkertaistumiseen kontrollipopulaatioon verrattuna.

Hiroshiman ja Nagasakin jälkeläisaineiston analyysit eivät ole osoittaneet tilastollisesti merkitsevää yhteyttä vanhempien saamaan säteilyaltistukseen yhdenkään yksittäisen haitan osalta, vaikka kokonaisuutena annosvasteen kulmakerroin onkin lievästi positiivinen. Tilastollisen yhteyden puuttuminen ei kuitenkaan kiistä sitä mahdollisuutta, että Hiroshiman ja Nagasakin atomipommituksissa eloonjääneiden ihmisten sulusolujen mutaatiotaajuus olisi noussut – se vain ei ole riittävän korkea, jotta sen voisi havaita tämän suuruudessa väestössä. Kaikkien vaikutusten tutkimiseen ei myöskään aiempina vuosikymmeninä ole ollut menetelmällisiä mahdollisuuksia. Hiroshiman ja Nagasakin aineiston pohjalta on ar-

vioitu, että ihmisellä mutaatiotaajuuden kaksinkertaistumiseen tarvittava annos olisi 4–5 Graytä.

Koska ihmistä koskevaa tietoa säteilyn perinnöllisistä haitoista on kovin vähän, jo 1950-luvulla alettiin tehdä laajoja eläinkokeita perinnöllisen riskin suuruuden määrittämiseksi nisäkkäillä. Erityisesti hiirikokeista saatiin tietoa säteilyn aiheuttamista mutaatioista. Eläinmalleihin ei kuitenkaan valittu geenejä niiden aiheuttamisen sairauksien perusteella, vaan pikemmin käytännön lähtökohtien pohjalta. Tämä johti siihen, että mutaatiotaajuuksia tutkittiin geeneissä, jotka olivat herkkiä mutatoitumaan ja joissa tapahtuneet mutaatiot oli helppo havaita esimerkiksi turkin värin perusteella. Koska nämä mutaatiot olivat suhteellisen harvittomia, niillä ei ollut vaikutusta elinkykyyn ja ne siirtyivät suhteellisen helposti seuraavaan sukupolveen. Hiirikokeissa saadut kaksinkertaistumisannokset ovatkin olleet huomattavasti pienempiä kuin mitä ihmisellä on suoraan arvioitu. Perinnöllisen riskin arvioinnissa on pitkään käytetty hiirikokeisiin perustuvaa yhden grayn kaksinkertaistumisannosta. Näiden kokeiden pohjalta tehty uudempi analyysi, jossa on huomioitu ihmisten spontaanien mutaatioiden määrää, antaa puolestaan kaksinkertaistumisannokseksi 1,5 graytä.

Mutaatioiden osuus periytyvien sairauksien kokonaisilmaantuvuudessa vaihtelee. Erityisesti monitekijäisissä sairauksissa mutaatiokomponentti on varsin pieni, koska sairauden syntymiseen altistavia geenejä on useita ja sairauden ilmenemiseen tarvitaan lisäksi epäedullisten ympäristötekijöiden myötävaikutus. Mutaatioiden molekyylibiologinen analyysi on paljastanut, että spontaanit mutaatiot ovat tyypillisesti pieniä pistemutaatiota, kun taas säteilyn aiheuttamat mutaatiot ovat laajoja, useita geenejä kattavia deleetiä. Deleetiot johtavat usein elinkyvyn heikkenemiseen, joten niiden vaikutus ei hevin siirry seuraaviin sukupolviin. Eläinkokeiden perusteella arvioitu kaksinkertaistumisannos vaatii ihmiseen sovellettaessa useita korjaustekijöitä, mistä syystä eläimistä ihmiseen ekstrapolointi on epävarmaa. Hiroshiman ja Nagasakin aineistossa tällaisia korjauskertoimia ei tarvita.

Uusien korjauskertoimien myötä eläinkokeiden pohjalta saadut kaksinkertaistumisannokset ovat lähestymässä Hiroshiman ja Nagasakin pohjalta tehtyjä arvioita. Lähivuosina tullaan ilmeisesti saamaan myös säteilyn riskiarviot eri tyyppisille perinnöllisille sairauksille. Vaikka uusimpien arvioiden perusteella säteilyn perinnöllinen riski on aiemmin arvioitua pienempi, kansainvälinen säteilysuojelukomissio suosittelee toistaiseksi pitäytymistä ICRP 60:n riskiarviossa (1,3 prosenttia per sievert, vertaa luku 11).



## KIRJALLISUUTTA

International Commission on Radiological Protection. Risk Estimation for Multifactorial Diseases. ICRP Publication 83. Oxford: Pergamon Press, 2000.

Neel JV. Reappraisal of studies concerning the genetic effects of radiation of humans, mice and *Drosophila*. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1998; 31: 4-10.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Hereditary Effects of Radiation. UNSCEAR 2001 Report. New York: United Nations, 2001.