UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

Äidin raskaudenaikaisen ravinnon vaikutus lapsen epigenomiin

Lydia Vilenius
Ravitsemustiede
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
27.11.2024

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Ravitsemustiede
Vilenius, Lydia: Äidin raskaudenaikaisen ravinnon vaikutus lapsen epigenomiin
Kandidaatintutkielma, 35 sivua, 2 liitettä (1 sivu)
Tutkielman ohjaaja: Kalle Karvonen, FM
Joulukuu 2024

Asiasanat: raskaus, ravinto, epigenomi

Äidin raskaudenaikaisella ravinnolla on merkittävä vaikutus lapsen kehitykseen, kasvuun ja terveyteen. Aiemmin äidin raskaudenaikainen ravinto on yhdistetty lapsen suurempaan sairastumisriskiin elintapasairauksiin kuten tyypin 2 diabetekseen ja sydän- ja verisuonitauteihin. Epigeneettisiä mekanismeja pidetään yhtenä vaikutusmekanismina tautiriskin kehittymiselle. DNA:n metylaatio, histoniproteiinien modifikaatiot sekä mikro-RNA:n toiminta ovat epigeneettisiä mekanismeja, jotka voivat vaikuttaa geenin luettavuuteen ilman emäsjärjestyksessä tapahtuvia muutoksia.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli koota yhteen tämänhetkinen tutkimustieto äidin raskaudenaikaisen ravinnon vaikutuksista lapsen epigenomiin. Katsaukseen valittiin yksitoista viimeisen kahdenkymmenen vuoden aikana ihmisillä tehtyä tutkimusta. Eläinmalleihin perustuvat tutkimukset jätettiin pois. Kirjallisuuskatsauksen perusteella äidin raskaudenaikaisella ravinnolla on vaikutusta lapsen epigenomiin, erityisesti DNA:n metylaation kautta, ja nämä muutokset voivat olla pysyviä.

Lyhenteet

DHA	Dokosaheksaeenihappo
DNMT	DNA-metyylitransferaasi
DMR	Eri tavalla metyloitu alue (eng. differentally methylated region)
EWAS	Epigenomin laajuinen assosiaatiotutkimus (eng. epigenome-wide association study
EPA	Eikosapentaeenihappo
GR	Glukokortisoidireseptori
HAT	Histoni-asetyylitransferaasi
HDAC	Histoni-deasetylaasi
HSD2	11B-hydroksisteroidi-dehydrogenaasi-tyyppi 2
IGF2	Insuliininkaltainen kasvutekijä II
miRNA	mikro-RNA
ncDNA	ei-koodaava DNA (eng. non-coding DNA)
ncRNA	ei-koodaava RNA (eng. non-coding RNA)
SAM	S-adenosyylimetioniini
VDR	D-vitamiinireseptori (eng. vitamin D receptor)

Sisällys

1 Johdanto 5
2 Kirjallisuuskatsauksen tausta 6

2.1 Tarkoitus ja tavoitteet 6
2.2 Tiedonhaku ja aiheenrajaus 6

3 Epigeneettiset mekanismit 7

3.1 DNA:n metylaatio 7
3.2 Histoniproteiinien modifikaatiot 9
3.3 Mikro-RNA:n toiminta 10

4 Äidin raskaudenaikainen ravinto 11

4.1 Energiaravintoaineet raskauden aikana 11
4.2 Vitamiinit ja kivennäisaineet raskauden aikana 12

5 Äidin raskaudenaikaisen ravinnon vaikutus lapsen epigenomiin 14

5.1 Tutkimusnäyttö raskaudenaikaisen ruokavalion vaikutuksesta lapsen epigenomiin 14
5.2 Tutkimusnäyttö yksittäisten ravintoaineiden raskaudenaikaisen käytön vaikutuksesta lapsen epigenomiin 18

6 Pohdinta 26
7 Johtopäätökset 29
Lähteet 30
Liitteet 35

1 Johdanto

Äidin raskaudenaikaisella ravinnolla on tärkeä merkitys sikiön kehitykselle ja kasvulle (Mutanen ym. 2021). Usean vitamiinin ja kivennäisaineen tarve kasvaa raskauden aikana, vaikka kokonaisenergian tarve ei lisäänny huomattavasti (Schwab 2023). Ruokavalion laatuun ja ravintoainetiheyteen tulisi siis kiinnittää huomiota (Mutanen ym. 2021). Raskaudenaikaisen kasvun ja kehityksen lisäksi äidin ravinnolla on havaittu olevan yhteyttä lapsen sairastumisriskiin tyypin 2 diabetekseen sekä sydän- ja verisuonitauteihin myöhemmällä iällä (Lee 2015).

Yksilön epigenomi on epigeneettisistä mekanismeista muodostuva kokonaisuus (Raitakari ym. 2021). Epigeneettisillä mekanismeilla tarkoitetaan geenin ilmenemisen säätelyä ilman emäsjärjestyksessä tapahtuvia muutoksia (Mutanen ym. 2021). Näihin kuuluvat esimerkiksi DNA:n metylaatio, histoniproteiinien modifikaatiot ja mikro-RNA:n toiminta (Lee 2015). Näillä on tärkeä merkitys yksilönkehityksen aikana muun muassa X-kromosomin vaimentuessa tai toisen vanhemman puoleisen kromosomin muuttuessa inaktiiviseksi (Mutanen ym. 2021). Ympäristötekijät, kuten ravinto, voivat kuitenkin aiheuttaa epigeneettisten mekanismien häiriintymistä, jonka katsotaan olevan yksi selittävä tekijä raskaudenaikaisen ravinnon ja lapsen suuremman sairastumisriskin tyypin 2 diabeteksen sekä sydän-ja verisuonitautien välillä (Mutanen ym. 2021, Panagiotidou ym. 2024).

Eläinkokeissa on havaittu äidin raskaudenaikaisella ravinnolla olevan yhteys lisääntyneeseen DNA:n metylaatioon tietyissä geeneissä sekä genominlaajuisesti (Lee 2015). Lisäksi on saatu vahvaa näyttöä emon raskaudenaikaisen heikon ravinnon vaikutuksista poikasten myöhempään sairastumisriskiin esimerkiksi lihavuuteen ja tyypin 2 diabetekseen (Mutanen ym. 2021). Tässä kirjallisuuskatsauksessa on tarkasteltu tuoreinta tutkimustietoa ihmisillä tehdyistä tutkimuksista koskien äidin raskaudenaikaista ravintoa ja sen mahdollisia vaikutuksia lapsen epigenomiin.

2 Kirjallisuuskatsauksen tausta

2.1 Tarkoitus ja tavoitteet

Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tämänhetkisen tutkimustiedon avulla selvittää äidin raskauden aikaisen ravinnon vaikutuksia lapsen epigenomiin. Tavoitteena oli koota yhteen tuoreinta tutkimustietoa äidin raskaudenaikaisen ravinnon vaikutuksista lapsen epigenomiin.

2.2 Tiedonhaku ja aiheenrajaus

Kirjallisuuskatsauksen tiedonhaku suoritettiin syyskuussa 2024. Tietoa haettiin pääasiassa PubMedista ja tiedonhaussa aikarajana oli tutkimukset viimeisen kahdenkymmenen vuoden ajalta. Tämä tietokanta valittiin, koska se on yleinen ravitsemustieteen tutkimuksissa käytetty tietokanta. Hakulauseke, jota käytettiiin oli” (maternal*) AND (nutrition* OR diet*) AND (fetus* OR child*) AND (epigenome*)”. Tutkimuksista valittiin ne, joissa äidin ravinnon vaikutuksia lapsen epigenomiin oli tutkittu ihmisillä. Pois jätettiin ne, joissa tutkimukset oli tehty eläimillä. Tutkimuksia etsittiin myös manuaalisesti katsausartikkelien lähdeluetteloista, joista löydettiin kaksi tutkimusta. Tiedonhaku on kuvattu tarkemmin liitteessä 1 ja sisäänotto- ja poissulkukriteerit liitteessä 2.

3 Epigeneettiset mekanismit

Epigeneettisillä mekanismeilla tarkoitetaan geenien muutoksia, jotka vaikuttavat geenien ilmentymiseen ilman, että ne muuttavat DNA:n emäsjärjestystä (Raitakari ym. 2021). Näitä ovat DNA:n metylaatio, histoniproteiinien modifikaatiot ja mikro-RNA:n muutokset (Lee 2015). Epigeneettiset mekanismit ovat luonnollinen osa ihmisen genomia sekä fysiologista kehitystä (Mutanen ym. 2021). X-kromosomin vaimeneminen tai toisen vanhemman perimän muuttuminen inaktiiviseksi sekä geenien ilmeneminen vain tietyissä kudoksissa ovat esimerkkejä tyypillisistä epigeneettisistä mekanismeista (Tieva ja Peltomäki 2012, Mutanen ym. 2021).

On huomattu, että ympäristötekijät voivat vaikuttaa epigeneettisiin mekanismeihin ja sitä kautta esimerkiksi erilaisten sairauksien riskiin (Mutanen ym. 2021). Ympäristötekijöillä tarkoitetaan muun muassa stressiä, ravintoa, liikuntaa ja kemiallisia altisteita. Ihmisen genomissa CpG-saarekkeen sisältävät geenit ovat herkkiä epigeneettisille muutoksille, sillä saarekkeet ovat herkästi metyloituvia alueita (Mutanen ym. 2021). CpG-saareke tarkoittaa DNA:n sekvensissä olevaa aluetta, jossa sytosiini- ja guaniiniemäkset ovat vierekkäin ja kovalenttisesti sitoutuneet toisiinsa. Lisäksi eri elämänvaiheet vaikuttavat epigenomiin. Erittäin herkkiä vaiheita epigeneettisille muutoksille ovat hedelmöittymistä edeltävä aika, sikiöaika, heti syntymää seuraava aika, murrosikä ja vanhuus (Mutanen ym. 2021).

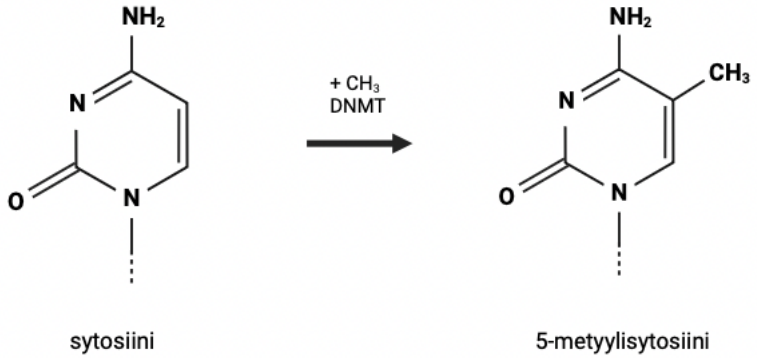
Useissa tutkimuksissa on havaittu, että raskauden aikaisella diabeteksella, ylipainolla, stressillä, toksiineille altistumisella sekä epätasapainoisella ruokavaliolla on yhteys lapsessa tapahtuviin metylaatioihin (Panagiotidou ym. 2024). Yhdessä tutkimuksessa raskausdiabeteksen huomattiin lisäävän istukan DNA:n metylaatiota 56:lla naisella huomattavasti verrattuna raskaana oleviin (976), joilla ei ollut raskauden aikaista diabetestä (Zhu ym. 2020).

3.1 DNA:n metylaatio

DNA:n metylaatio on epigeneettisistä mekanismeista parhaiten tunnettu (Tieva ja Peltomäki 2012, Lee 2015). DNA:n metylaatiolla tarkoitetaan prosessia, jossa metyyliryhmä (CH_3) liitetään sytosiiniin (Panagiotidou ym. 2024). Erityisesti tätä tapahtuu DNA:n CpG-saarekkeissa. DNA:n

metylaatiota ylläpidetään DNA-metyylitransferaasin (DNMT) välityksellä (Lee 2015). Solun metaboliset reaktiot, erityisesti yhden hiilen metabolia vaikuttavat DNA:n metylaation säätelyyn (Clare ym. 2019).

Yhden hiilen aineenvaihduntareaktiot käsittävät joukon aineenvaihduntareittejä, kuten metioniini-ja foolihapposyklit, jotka ovat keskeisiä solujen toiminnalle (Clare ym. 2019). Nämä syklit tuottavat yhden hiilen yksiköitä eli metyyliryhmiä, joita tarvitaan esimerkiksi DNA:n synteesiin ja metylaatioon (Clare ym. 2019). Yksi tärkeimmistä yhden hiilen aineenvaihdunnan lopputuotteista on S-adenosyylimetioniini (SAM), joka toimii solujen yleisenä metyyliryhmän luovuttajana. SAM:ia saadaan, kun metioniini muunnetaan ATP-välitteisessä reaktiossa SAM:ksi (Lee 2015). DNMT liittää metyyliryhmän SAM:sta sytosiinin viidenteen hiileen, jolloin lopputuloksena on 5-metyylisytosiini (5mC) eli metyloitunut emäs (Moore ym. 2013).



Kuva 1. 5- metyylisytosiinin muodostuminen.

DNA:n metylaatio säätelee geenien ilmentymistä aktivoimalla proteiineja, jotka osallistuvat geenien hiljentämiseen tai estämällä transkriptiotekijöitä liittymästä DNA:han, jolloin transkriptio vaimenee (Moore ym. 2013, Saffari ym. 2020). DNA:n metylaatiolla on keskeinen rooli solujen ja kudosten geenieksпression säätelyssä sekä ylläpidossa alkion ja sikiön kehityksen aikana. Sekä eläinmalleissa että ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu DNA:n metylaation olevan herkkä varhaisille ympäristötekijöille, esimerkiksi äidin ruokavaliolle (Saffari ym. 2020).

Eri ravintoaineilla kuten folaatilla, B_6-vitamiinilla, B_{12}-vitamiinilla, koliinilla ja metioniinilla on tärkeä merkitys DNA:n metylaatioprosessissa, koska ne vaikuttavat SAM-pitoisuuksiin sekä metyylitransferaasin inhibiittori S-adenosyylihomokysteiinin (SAH) pitoisuuksiin (Lee 2015, Caffrey ym. 2018). Folaatin aktiivisista muotoa eli tetrahydrofolaattia tarvitaan metioniinin muodostuksessa (Lee 2015). Raskauden loppuvaiheessa sikiön elinten muodostumisen ja kudosten erilaistumisen aikana DNA:n metylaatio lisääntyy asteittain. Tämän vuoksi sikiön kehityksen aikana on useita kriittisiä ajanjaksoja, jolloin ravitsemukselliset tekijät voivat vaikuttaa sikiön epigenomiin (Pauwels ym. 2017).

3.2 Histoniproteiinien modifikaatiot

Histonit ovat proteiineja, jotka vastaavat DNA:n pakkaamisesta tumassa ja säätelevät geenien ilmenemistä soluissa (Lee 2015). DNA-juoste on kiertynyt kahdeksasta histoniproteiinista muodostuvan ytimen ympärille. H2A, H2B, H2 ja H4 histoniproteiinit muodostavat tämän ytimen. Histoniproteiinien N-terminaalisen hännän asetylaatiolla, sumolaatiolla, fosforylaatiolla ja biotinylaatiolla voidaan säädellä geenin ilmentymistä epigeneettisesti (Lee 2015, Mutanen ym. 2021).

Histonien asetylaatiota säädellään histoni-asetyylitransferaasin (HAT) avulla (Tammen ym. 2013). HAT siirtää asetyyliryhmiä histoniproteiinin N-terminaalisen hännän lysiinitähteen ε-aminoryhmään. Tämä neutraloi lysiinin positiivisen varauksen ja heikentää histonin hännän ja DNA:n välistä vuorovaikutusta (Tammen ym. 2013). Asetylaation johdosta DNA-juoste avautuu ja geeni on helpommin luettavissa (Lee 2015).

Histoni-deasetylaasi (HDAC) taas poistaa asetyyliryhmiä lysiinitähteen ε-aminoryhmästä, jolloin positiivinen varaus histoniproteiinin hännässä palautuu (Tammen ym. 2013). HDAC toiminta tiivistää kromatiinirakennetta, jolloin geenin lukeminen ja ilmentyminen estyy (Tammen ym. 2013).

3.3 Mikro-RNA:n toiminta

Ihmisen genomissa on noin 20 000 proteiinia koodaavaa geeniä, joka on alle 2 % koko genomista (Lee 2015). Loput genomista koostuu ei-koodaavasta DNA:sta (eng. non-coding DNA, ncDNA). Ei-koodaava DNA koostuu useista eri osista ja mikro-RNA on yksi parhaiten tunnettu ei-koodaavan DNA:n osa (Guled ja Knuutila 2013).

Mikro-RNA:t ovat lyhyitä noin 22 nukleotidin kokoisia RNA-jaksoja, joista suurin osa sijaitsee proteiineja koodaavien geenien introneissa ja eksoneissa. Lisäksi mikro-RNA:ta on pieniä määriä intergeenisillä aluilla geenien välissä (Lee 2015). Mikro-RNA:n tärkein tehtävä on säädellä lähetti-RNA:n toimintaa sitoutumalla siihen, jolla se estää translaation tai hajottaa RNA-molekyylin (Guled & Knuutila 2013). Mikro-RNA:ta voidaan säädellä epigeneettisesti metylaatiolla (Guled &Knuutila 2013).

Raskauden aikana istukan trofoblastit tuottavat runsaasti erilaisia mikro-RNA molekyylejä (Chang ym. 2017). Sekä ihmiskokeissa, että eläinmalleissa on havaittu, että mikro-RNA:t voivat kulkea istukan läpi äidin ja sikiön välillä raskauden aikana. Nämä löydökset viittaavat ei-hormonaaliseen viestintään istukan ja äidin välisessä vuorovaikutuksessa, jossa mikro-RNA:n rooli on keskeinen (Chang ym. 2017, Paquette ym. 2018).

4 Äidin raskaudenaikainen ravinto

4.1 Energiaravintoaineet raskauden aikana

Raskauden aikana lisäenergiaa tarvitaan sikiön ravitsemuksen sekä kudosten kasvun ja kehityksen turvaamiseksi (Mutanen ym. 2021). Vaikka usean vitamiinin ja kivennäisaineen tarve kasvaa, energiantarve ei kuitenkaan lisäänny huomattavasti (Syödään yhdessä- ruokasuositukset lapsiperheille 2019). Raskaana olevalle suositellaan pääpiirteittäin samaa terveyttä edistävää ruokavaliota, kun muulle väestöllekin. Terveyttä edistävässä ruokavaliossa painotetaan tyydyttyneen rasvan, suolan ja lisätyn sokerin vähentämistä ja monityydyttymättömien rasvahappojen, täysjyväviljatuotteiden sekä kuidun lisäämistä (Syödään yhdessä-ruokasuositukset lapsiperheille 2019).

Sikiön tärkein energianlähde on hiilihydraattien sisältämä glukoosi (Mutanen ym. 2021). Jotta turvataan sekä sikiön että äidin riittävä glukoosin saanti, tulisi hiilihydraattia saada vähintään 175 g/vrk painosta riippumatta. Tärkeää on huolehtia hiilihydraattien laadusta ja valita ruokavalioon hyvälaatuisia sekä runsaskuituisia hiilihydraatin lähteitä. Runsaasti sokeria sisältäviä tuotteita pyritään vähentämään, koska ne suurentavat raskausdiabeteksen ja liiallisen painonnousun riskiä (Mutanen ym. 2021).

Lapsen visuaalinen ja kognitiivinen kehittyminen vaatii pitkäketjuisia monityydyttymättömiä rasvahappoja, jonka vuoksi niiden saanti on erityisen tärkeää raskauden aikana (Mutanen ym. 2021). Välttämättömiä rasvahappoja tulisi saada raskaudenajan vähintään 5 % päivittäisestä kokonaisenergiansaannista, ja tästä 1 % tulisi olla alfalinoleenihappoa. Dokosaheksaeenihappoa (DHA) tulisi saada 200 mg/ vrk (Mutanen ym. 2021). DHA:ta löytyy eniten verkkokalvon fotoreseptoreilta sekä hermosolujen solukalvoilta, jonka takia sillä uskotaan olevan visuaaliseen toimintaan sekä hermovälitykseen liittyviä tehtäviä (Hurtado ym. 2015).

Riittävän energiansaannin lisäksi riittävä proteiinin saanti tukee sikiön kasvua. Alhainen proteiininsaanti raskaudenaikana voi lisätä alipainoisena syntymisen riskiä (Mutanen ym. 2021).

Raskauden aikana myös proteiinin tarve kasvaa hieman ja tarve lisääntyy n. 6 g/vrk koko raskauden ajan (Mutanen ym. 2021).

4.2 Vitamiinit ja kivennäisaineet raskauden aikana

Vitamiinien ja kivennäisaineiden merkitys korostuu raskaudessa, sillä niillä on suuri vaikutus sikiön kasvuun ja kehitykseen (Mutanen ym. 2021). Lisäksi riittävällä vitamiinien ja kivennäisaineiden saannilla ehkäistään äidille aiheutuvia mahdollisia puutostiloja. Arvioidaan, että vitamiinien sekä kivennäisaineiden tarve on kasvanut 15–50 % raskauden aikana (Mutanen ym. 2021). Ravitsemukseen tulisi kuitenkin kiinnittää huomiota jo raskauden suunnitteluvaiheessa, sillä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella sikiö saa ravintonsa äidin ravintoainevarastoista (Syödään yhdessä- Ruokasuositukset lapsiperheille 2019). Tutkimusten mukaan suomalaiset saavat ruoasta niukasti folaattia ja D-vitamiinia (Syödään yhdessä- Ruokasuositukset lapsiperheille 2019). Tämän takia kaikille raskaana oleville suositellaan D-vitamiini- ja foolihappolisää (Mutanen ym. 2021).

Foolihappo on vesiliukoinen B-ryhmän vitamiini (Mutanen ym. 2021). Foolihappoa tarvitaan nukleiinihappojen emästen synteesissä ja se osallistuu myös muun muassa DNA:n metylointireaktioihin. Raskaudenaikainen foolihapon puute voi aiheuttaa sikiön hermostoputken sulkeutumishäiriön. Tämän vuoksi foolihappo suositellaan aloitettavan jo kaksi kuukautta ennen ehkäisyn poisjättöä ja jatkettavan aina 12. raskausviikolle asti (Mutanen ym. 2021). Foolihappo on keskeisessä roolissa yhden hiilen aineenvaihduntareaktioissa, jolla on yhteys DNA:n metylaatioon. Tästä syystä uskotaan, että foolihappo voi vaikuttaa metylaatioprosesseihin sikiön ollessa vielä kohdussa (Richmond ym. 2018).

D-vitamiinilla tarkoitetaan steroideija, joilla on kolekalsiferolinen biologinen aktiivisuus (Mutanen ym. 2021). D-vitamiinin vaikutukset elimistössä välittyvät D-vitamiinireseptorin (VDR) kautta. VDR toimii tumareseptorina, ja se säätelee esimerkiksi *RUNX2*-geenin toimintaa. Tällä geenillä on tärkeä merkitys sikiön luuston kehitykselle (Carlberg 2022). Lisäksi D-vitamiinilla on tärkeä merkitys kalsiumin imeytymisessä ja aineenvaihdunnassa ja se osallistuu luun muokkaukseen.

D-vitamiinin on havaittu vaikuttavan epigenomiin aikuisilla, josta on herännyt mielenkiinto sen mahdollisuudesta vaikuttaa myös lapsen epigenomiin, erityisesti raskauden aikana (Anderson ym. 2018). D-vitamiinia suositellaan käytettävän koko raskauden ajan 10 µg/vrk, kaikkina vuodenaikoina (Anderson 2018, Mutanen ym. 2021).

Riittävä raudansaanti raskauden aikana on tärkeää, koska sen puute voi aiheuttaa sikiön kasvun heikentymistä sekä lisätä ennenaikaisuuden ja perinataalikuolleisuuden riskiä (Mutanen ym. 2021). Tarve rautalisälle katsotaan yksilöllisesti veren hemoglobiinitason mukaan. Mikäli se on alle 110, rautaa suositellaan syötävän 50 mg/vrk. Jodin, B_{12}-vitamiinin ja kalsiumin lisätarve arvioidaan yksilöllisesti raskauden aikana (Mutanen ym. 2021). Näistä erityisesti B_{12}-vitamiini on keskeinen sikiön hermoston kehitykselle, mutta mekanismit, joiden kautta liian alhaiset B_{12}-vitamiinitasot voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia lapsessa, eivät ole tarkkaan tunnettuja. Yksi mahdollinen vaikutusmekanismi liittyy B_{12}-vitamiinin rooliin yhden hiilen aineenvaihdunnassa, jossa se osallistuu metyyliryhmien luovuttamiseen muun muassa DNA:n metylointireaktioihin (Caramaschi ym. 2017).

Muutokset DNA:n metylaatiossa hermoston kehityksen alkuvaiheessa voivat olla herkkiä B_{12}-vitamiinin saatavuudelle, mikä korostaa riittävän vitamiinitason merkitystä ennen raskautta ja sen aikana (Caramaschi ym. 2017). Joidenkin tutkimusten mukaan äidin raskautta edeltävä B_{12}-vitamiinitaso on yhteydessä DNA:n metylaatiomuutoksiin, esimerkiksi insuliininkaltaisen kasvutekijä II (*IGF2*) säätelyssä sekä koko genomin tasolla (Caramaschi ym. 2017).

5 Äidin raskaudenaikaisen ravinnon vaikutus lapsen epigenomiin

5.1 Tutkimusnäyttö raskaudenaikaisen ruokavalion vaikutuksesta lapsen epigenomiin

Neljässä tämän kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa selvitettiin äidin raskaudenaikaisen ruokavalion vaikutuksia lapsen epigenomiin (Taulukko 1). Kaikissa tutkimuksissa äidin raskaudenaikaisella ruokavaliolla havaittiin olevan vaikutusta lapsen epigenomiin (Heijmans ym. 2008, Drake ym. 2012, Antoun ym. 2020, Saffari ym. 2020).

Antoun ym. (2020) tutkivat äidin raskaudenaikaisten sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden sekä raskausdiabeteksen vaikutuksia syntyvän lapsen epigenomiin. DNA eristettiin 557:n vastasyntyneen lapsen napanuoraverestä ja sille tehtiin genominlaajuinen DNA:n metylaation analyysi. He havaitsivat, sekä äidin raskausdiabetes että kohonneet plasman sokeriarvot ilman raskausdiabeteksen diagnoosia, olivat yhteydessä DNA:n metylaation muutoksiin syntyvällä lapsella. Eri tavalla metyloituneet CpG-saarekkeet löydettiin geeneistä, jotka ovat yhteydessä solujen signalointiin ja transkriptioon (Antoun ym. 2020).

Drake ym. (2012) tutkivat äidin raskaudenaikaisen epätasapainoisen ruokavalion yhteyttä glukokortikoidien toimintaa ja sikiön kasvua säätelevien geenien metylaatioon. Tutkittavat olivat 40-vuotiaita, joiden äidit olivat raskaana ollessaan syöneet epätasapainoisesti. DNA:n metylaatio 11B-hydroksisteroidi-dehydrogenaasi-tyyppi-2:ssa (*HSD2*), glukokortisoidireseptorissa (*GR*) ja insuliininkaltaisessa kasvutekijässä II:ssa (*IGF2*) mitattiin pyrosekvensoimalla napaverinuoranäytteen DNA. *HSD2*- geenin promoottorialueella havaittiin vähäistä metylaatiota, (0.8–9.6 %) ja sen havaittiin olevan yhteydessä jälkeläisen lihavuuteen (p-arvo 0.02). Lisäksi systolisella verenpaineella ja spesifisten CpG-saarekkeiden metylaatiolla HSD2-alueella havaittiin olevan merkitsevä korrelaatio. Jälkeläisillä, joiden äidin ruokavalio oli sisältänyt paljon lihaa, kalaa ja kasviksia ja vähän leipää sekä perunaa raskauden loppuvaiheessa, havaittiin olevan korkeampi metylaation keskiarvo *GR* reseptorin eksonissa 1F (Drake ym. 2012).

Saffari ym. (2020) selvittivät äidin raskaudenaikaisen ruokavalion yhteyttä lapsen DNA:n metylaation muutoksiin. He tutkivat lapsia, joiden äidit olivat osallistuneet kahteen eri ruokavalioon perustuvaan interventiotutkimukseen, Intiassa ja Gambiassa. Intiassa interventio keskittyi laajemmin ruokavalioon, kun taas Gambian kohortissa keskityttiin vain vitamiineihin ja kivennäisaineisiin. Molempien ryhmien lapsille suoritettiin epigenominlaajuinen assosiaatiotutkimus (EWAS). Gambian kohortissa huomattiin, että CpG-saarekkeen metylaatio oli vähentynyt kuudessa saarekkeessa. Intian kohortissa ruokavaliointervention ei huomattu vaikuttavan lapsessa tapahtuviin DNA:n metylaatioihin (Saffari ym. 2020).

Heijmans ym. (2008) tutkivat äidin raskaudenaikaisen aliravitsemuksen vaikutusta pysyviin epigeneettisiin muutoksiin jälkeläisillä vuosikymmenien jälkeen aliravitsemuksesta. Tarkemmin he tutkivat aliravitsemuksen yhteyttä pysyviin metylaatiomuutoksiin *IGF2*-geenin DMR:ssä eli eri tavalla metyloituneissa alueissa aikuisilla. Tutkittavia oli 60 ja hedelmöittyminen oli tapahtunut kuusi vuosikymmentä sitten nälänhädän aikana. Aliravitsemus hedelmöittymisen aikana oli yhteydessä 5,2 %:a matalampaan metylaatioon *IGF2* DMR:ssä vielä kuudenkymmenen vuoden jälkeen (Heijmans ym. 2008).

Taulukko 1. Tutkimuksia äidin raskaudenaikaisen ruokavalion vaikutuksesta lapsen epigenomiin

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmenetelmä	Otos (N)	Tulokset
Antoun ym. 2020 (Iso-Britannia)	Selvittää äidin sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden yhteyttä DNA:n metylaation muutoksiin vastasyntyneellä	Genominlaajuinen DNA:n metylaation analyysi	557	Äidin sokeriaineenvaihdunnan häiriöt olivat yhteydessä DNA:n metylaation muutoksiin vastasyntyneen geeneissä, jotka liittyivät solujensignaloitiin ja transkriptioon
Drake ym. 2012 (Iso-Britannia)	Tutkia raskauden aikaisen epätasapainoisen ruokavalion yhteyttä glukokortikoidien toimintaa säätelevien geenien metylaatioon	Pyrosekvensointi	34	Epätasapainoinen ruokavalio oli yhteydellä *HSD2* geenin promoottorialueen metylaatioon (0.8–9.6 %)
Heijmans ym. 2008 (Alankomaat)	Tutkia raskauden aikaisen aliravitsemuksen yhteyttä pysyviin DNA:n metylaation muutoksiin *IGF2* DMR:ssä jälkeläisillä	Kvantitatiivinen massaspektrometria	60	Altistuminen aliravitsemukselle oli yhteydessä 5.2 % alempaan metylaatioon *IGF2* DMR:ssä.

Taulukko 1. Tutkimuksia äidin raskaudenaikaisen ruokavalion vaikutuksesta lapsen epigenomiin (jatkuu)

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusmenetelmä	Otos (N)	Tulokset
Saffari ym. 2020 (Iso-Britannia)	Selvittää äidin ruokavalion yhteyttä lapsen metylaatiomuutoksiin	Epigenomin laajuinen assosiaatiotutkimus, Gambian (G) ja Intian (I) kohortit	698 (I) 293 (G)	Havaittiin 6 eri tavalla metyloitunutta CpG-saareketta Gambian kohortissa, Intian kohortissa ei havaittu yhteyttä

DMR =eri tavalla metyloitu alue (eng. differentally methylated region)

IGF2=Insuliinin kaltainen kasvutekijä II

5.2 Tutkimusnäyttö yksittäisten ravintoaineiden raskaudenaikaisen käytön vaikutuksesta lapsen epigenomiin

Seitsemässä tähän kirjallisuuskatsaukseen sisältyneessä tutkimuksessa tarkasteltiin yksittäisten ravintoaineiden raskaudenaikaisen käytön vaikutusta lapsen epigenomiin. Näistä tutkimuksista kaikki olivat kokeellisia, mutta kolme ei ollut kontrolloituja (Taulukko 2). Näissä kontrolloimattomissa tutkimuksissa havaittiin yksittäisten ravintoaineiden vaikuttavan lapsen epigenomiin (Pauwels ym. 2016, Caramaschi ym. 2017, Richmond ym. 2018). Neljä muuta tutkimusta oli satunnaistettuja ja kontrolloituja kokeellisia tutkimuksia, mutta näiden tutkimusten tulokset olivat osittain ristiriitaisia keskenään (Taulukko 3).

B_{12}-vitamiinilla on keskeinen rooli lapsen hermoston kehityksessä, mahdollisesti epigeneettisten mekanismien kautta. Caramaschi ym. (2017) tutkivat, voisiko DNA:n metylaatio selittää äidin raskaudenaikaisen B_{12}-vitamiinin käytön ja 8-vuotiaan lapsen älykkyysosamäärän välistä yhteyttä. Kaksivaiheisen mendelistisen satunnaistamismenetelmän ensimmäisessä vaiheessa he analysoivat äidin raskaudenaikaisen B_{12}-vitamiinin käytön vaikutusta lapsen DNA:n metylaatioon. He käyttivät äidin *FUT2* geenin variantteja ilmentämään kohdunsisäistä B_{12}-vitamiinitasoa ja sen vaikutusta lapsen genominlaajuiseen DNA:n-metylaatioon. B_{12}-vitamiinin huomattiin olevan yhteydessä napanuoraverestä eristetyn DNA:n metylaatioon. Metyloituneet CpG-saarekkeet tunnistettiin ja niitä käytettiin tutkimuksen toisessa vaiheessa. Tutkimuksen toisessa vaiheessa lapsen yhden nukleotidin polymorfismia (SNP) lähellä aiemmassa vaiheessa tunnistettuja CpG-saarekkeita käytettiin selittämään kausaalista yhteyttä DNA:n metylaation ja lapsen älykkyysosamäärän välillä (Caramaschi ym. 2017). DNA:n metylaatiolla havaittiin olevan positiivisia vaikutuksia lapsen älykkyysosamäärään *APOL2*-geenissä (p-arvo 0.03), mutta *RCSD1*-geenissä DNA:n metylaation vaikutus lapsen älykkyysosamäärään oli negatiivinen (p-arvo 0.01). Caramaschi ym. (2017) havaitsivat B_{12}-vitamiinin vaikuttavan lapsen DNA:n metylaatioon, mutta DNA:n metylaation vaikutukset lapsen älykkyysosamäärään olivat heikkoja ja ristiriitaisia keskenään, joten kausaaliteettia ei pystytty osoittamaan. Lisäksi tutkimuksessa selvisi, että

DNA:n-metylaatiolla näytti olevan vaikutusta haavaiseen paksusuolentulehdukseen ja ärtyvän suolen oireyhtymään geeneissä, jotka ovat herkkiä B_{12}-vitamiinille (Caramaschi ym. 2017).

Insuliinikaltainen kasvutekijä II (*IGF2*) on äidin puolelta geneettisesti leimautunut geeni, joka on kahden eri tavalla metyloituneen alueen (DMR) säätelemä (Pauwels ym. 2017). *IGF2*-geeni on tärkeä sikiön kasvulle ja kehitykselle. Koska *IGF2* DMR:t ovat ainoastaan metyloituneet äidin alleelissa, tämä geeni voi olla erityisen herkkä ravitsemuksellisille tekijöille jo ennen raskautta sekä sen aikana. *LEP*-geeni tuottaa leptiinihormonia, joka vaikuttaa syömisen ja painon säätelyyn sekä energian varastointiin. *LEP* promoottorialueen metylaatio on aiemmin yhdistetty raskauden komplikaatioihin, kuten ennenaikaiseen synnytykseen. Myös retinoidi X reseptorin geeni (*RXRA*) on altis muutoksille äidin ravinnon kautta. *RXRA*-geenin tehtävät liittyvät insuliinisensitiivisyyteen, adipogeneesiin ja lipidiaineenvaihduntaan. Aiemmissa tutkimuksissa äidin matala hiilihydraattien saanti raskauden aikana oli yhteydessä suurempaan *RXRA*-geenin metylaatioon sekä rasvamassaan 9-vuotiaalla lapsella (Pauwels ym. 2017).

Pauwels ym. (2017) tutkivat metyyliryhmien luovuttajia äidin raskaudenaikaisessa ruokavaliossa ja niiden vaikutusta DNA:n metylaatioon sekä geenispesifiseen metylaatioon *IGF2* DMR:ssa, DNMT:ssa sekä *LEP* -ja *RXRA*-geeneissä. Näiden geenien promoottorialueille tehtiin geenispesifinen DNA:n metylaation analyysi. Raskaudenaikaisen foolihapon käytön havaittiin olevan yhteydessä suurempaan *RXRA*-geenin metylaatioon. Kaikkien metyyliryhmien luovuttajien saanti ruokavaliosta oli yhteydessä *LEP*, *RXRA* ja DNMT metylaatioon napanuoraveressä, mutta ei globaaliin DNA:n metylaatioon tai *IGF2* DMR:n metylaatioon (Pauwels ym. 2017). He havaitsivat myös, että raskauden viimeisellä kolmanneksella koliinin ja foolihapon suurempi saanti ruokavaliosta oli yhteydessä suurempaan metylaatioon DNMT CpG2-saarekkeessa (0.29 % suurempi 100 mg kohden) sekä metylaation vähenemiseen *RXRA* CpG2-saarekkeessa (-1.001% pienempi 100μg kohden).

Richmond ym. (2018) halusivat selvittää äidin raskaudenaikaisen foolihappolisän käytön pitkäaikaisia vaikutuksia lapsen epigenomiin. Jälkeläisiltä, joiden äidit olivat raskauden aikana käyttäneet foolihappoa, otettiin sylkinäytteet 47 vuotta syntymän jälkeen. Richmond ym. (2018) havaitsivat tutkimuksessaan, että äidin raskaudenaikainen foolihapon käyttö oli yhteydessä DNA:n metylaation muutoksiin lapsella ja muutokset olivat pysyviä vielä 47:n vuoden jälkeen. Foolihappolisän käyttö vaikutti DNA:n metylaatioon CpG-saarekkeessa *PDGFRA*-geenin 5' transloimattomalla alueella. *PDGFRA*-geeni koodaa erästä kasvutekijän reseptoria, joka on yhdistetty synnynnäisiin hermostoputken sulkeutumishäiriöihin sekä erillisiin suulakihalkioihin (Richmond ym. 2018).

Van Dijk ym. (2016) tutkivat, voiko dokosaheksaeenihapon (DHA) käyttö raskauden aikana vaikuttaa lapsen epigenomiin. Verinäytteet kerättiin lapsilta syntymän yhteydessä sekä uudelleen viiden vuoden iässä. Genominlaajuinen metylaation analyysi tehtiin syntymän yhteydessä 369:lle lapselle ja viiden vuoden seurannassa 65:lle lapselle. Genominlaajuisessa DNA:n metylaatiossa ei huomattu eroa interventio- ja kontrolliryhmän välillä. Syntymän yhteydessä löydettiin kuitenkin 21 eri tavalla metyloitunutta aluetta (DMR). DMRt sijaitsivat monissa eri geeneissä, jotka osallistuvat muun muassa ruokahalun säätelyyn, hermoston ja aivojen kehitykseen sekä immuunivasteen säätelyyn. Osa muutoksista oli edelleen nähtävissä viiden vuoden iässä, joka voi olla merkki siitä, että vaikka muutokset ovat hyvin pieniä, ne voivat olla pysyviä epigeneettisiä muutoksia (Van Dijk ym. 2016).

Anderson ym. (2018) selvittivät D_3-vitamiinilisän mahdollisia vaikutuksia DNA:n metylaatioon raskaana olevilla naisilla sekä heidän lapsillaan. Raskaana oleville naisille annettiin D_3-vitamiinilisää 95µg/vrk toisen raskauskolmanneksen lopulta aina kuusi viikkoa synnytyksen jälkeiseen aikaan asti. Kontrolliryhmä sai D_3-vitamiinia 10 µg/vrk. Lapsilta sekä äideiltä kerättiin leukosyytit, joille tehtiin epigenomin laajuinen DNA:n metylaation analyysi. D_3-vitamiinilisän huomattiin vaikuttavan DNA:n metylaatioon sekä lapsilla, että äideillä. Tarkemmin tutkimuksessa havaittiin lapsilla 217 CpG-saareketta, joissa metylaatio oli lisääntynyt ja 213 CpG-saareketta, joissa metylaatio oli vähentynyt. Geenit, jossa DNA:n metylaation havaittiin lisääntyvän, liittyivät

kollageenin metabolisiin prosesseihin sekä keuhkojen ja luuston kehitykseen. DNA:n metylaation väheneminen liittyi apoptoosin säätelyyn osallistuviin geeneihin (Anderson ym. 2018).

Monityydyttymättömien rasvahappojen raskaudenaikaisen käytön katsotaan vaikuttavan positiivisesti syntyvän lapsen allergioiden, sydän- ja verisuonitautien sekä metabolisten sairauksien riskiin (Amarasekera ym. 2014). Mekanismit, joilla vaikutukset mahdollisesti periytyvät, ovat kuitenkin epäselviä. Erityistä kiinnostusta on herättänyt omega-3 monityydyttymättömillä rasvahapoilla rikastetut kalaöljyt ja niiden käyttö raskauden aikana. Amarasekera ym. (2014) halusivat selvittää, ovatko omega-3 monityydyttymättömien rasvahappojen terveysvaikutukset DNA:n metylaation välittämiä. He tutkivat tätä analysoimalla $CD4^+$ T-soluja, jotka oli kerätty napanuoraverestä. $CD4^+$ T-solut valittiin, koska niillä on keskeinen rooli immuunipuolustuksessa ja niiden on havaittu olevan alttiita ympäristötekijöiden aiheuttamille häiriöille kohdussa (Amarasekera ym. 2014). Napanuoraverinäytteet saatiin aiemmin toteutetusta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta kontrolloidusta tutkimuksesta. Interventiojakso alkoi raskauden puolivälistä ja kesti synnytykseen saakka. Napanuoraverinäytteet kerättiin syntymän yhteydessä. $CD4^+$ T-solut eristettiin napanuoraverestä ja niille suoritettiin genominlaajuinen DNA:n metylaation analyysi. Amarasekera ym. (2014) eivät havainneet yhteyttä raskauden aikaisen omega-3 monityydyttymättömien rasvahappojen käytön ja $CD4^+$ T-solujen metylaation välillä.

Tietyissä lokuksissa on havaittu yhteyksiä foolihapon sekä muiden yhden hiilen aineenvaihduntareaktioihin liittyvien ravintoaineiden ja DNA:n metylaation välillä (Caffrey ym. 2018). Havainnot ovat ihmisillä tehdyistä epigeneettisistä tutkimuksista. Havaittuja lokuksia ovat suuren kopioluvun retrotransposoni (*LINE-1*), leimautuneet geenit insuliininkaltainen kasvutekijä II (*IGF2*) ja isänpuolelta ilmentyvä geeni (*PEG3*) sekä metastabiili epialleeli (*RBM46*, eng. RNA binding motif protein 46). Tutkimuksissa on havaittu, että näissä leimautuneissa geeneissä sekä metastabiilissa epialleelissa tapahtuvat metylaatiot ovat yhteneviä eri kudoksissa ja ne voivat mahdollisesti reagoida ravitsemustekijöihin jo elämän varhaisessa vaiheessa (Caffrey ym. 2018).

Foolihapon tiedetään olevan tärkeä ravintoaine raskauden alkuvaiheessa etenkin hermostoputken sulkeutumishäiriön estossa (Caffrey ym. 2018). Tämän lisäksi sillä ajatellaan olevan vaikutuksia myös lapsen kognitiiviseen kehittymiseen syntymän jälkeen. Tarkkoja mekanismeja, foolihappolisän käytön vaikutuksista lapsen hermoston kehitykseen ei tunneta, mutta sen uskotaan liittyvän foolihapon rooliin yhden hiilen aineenvaihduntareaktioissa. Caffrey ym. (2018) tutkivat onko foolihappolisän käytöllä yhteyttä DNA:n metylaatioon, kun ravintolisän käyttöä jatketaan ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen aina raskauden loppuun saakka. He selvittivät foolihappolisän vaikutusta napanuoraveren DNA:n metylaatioon keskeisissä epigeneettisesti säädellyissä geeneissä, jotka liittyvät aivojen kehitykseen ja toimintaan. Tutkimuksessa havaittiin, että interventioryhmän DNA:n metylaatiotasot olivat huomattavasti alhaisemmat retrotransposoni *LINE-1*:ssä, sekä *IGF2-* ja *BDNF*-geeneissä. *BDNF* (eng. brain-derived neurotrophic factor) geeni koodaa aivojen BDNF-proteiinia ja sen on havaittu olevan altis epigeneettisille muutoksille. Kuitenkin metylaatio *IGF2*-geenissä havaittiin vain tyttölapsilla ja *BDNF*-geenin metylaatio vain poikalapsilla (Caffrey ym. 2018).

Taulukko 2. Tutkimuksia äidin raskaudenaikaisen yksittäisten ravintoaineiden käytön vaikutuksista lapsen epigenomiin

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusasetelma	Otos (N)	Tulokset
Caramaschi ym. 2017 (Iso-Britannia)	Selvittää DNA:n metylaation merkitystä äidin B_{12}-vitamiinin käytön ja lapsen älykkyysosamäärän välillä	Kaksivaiheinen epigeneettinen Mendelistinen satunnaistamismenetelmä	641	Äidin B-12 vitamiinitasojen katsottiin olevan yhteydessä napaveren DNA:n metylaatioon, mutta ei lapsen älykkyysosamäärään
Pauwels ym. 2016 (Belgia)	Selvittää metyyliryhmien luovuttajien yhteyttä globaalin DNA:n metylaatioon ruokavalion kautta	Geenikohtainen DNA-metylaatioanalyysi	115	Metyyliryhmien luovuttajien havaittiin olevan yhteydessä aineenvaihduntaan liittyvien geenien metylaatioon.
Richmond ym. 2018 (Iso-Britannia)	Selvittää raskaudenaikaisen foolihapon käytön pitkäaikaisia vaikutuksia lapsen epigenomiin	Epigenomin laajuinen assosiaatiotutkimus	111	Foolihappolisä vähensi DNA:n metylaatiota 0,8 % PDGFRA geenin CpG-saarekkeessa

Taulukko 3. Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset äidin raskaudenaikaisen yksittäisten ravintoaineiden käytön vaikutuksesta lapsen epigenomiin.

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Interventioryhmä (N)	Kontrolliryhmä (N)	Altiste	Tulokset
Anderson ym. 2018 (Yhdysvallat)	Tutkia D-vitamiinilisän vaikutuksia lapsen DNA:n metylaatioon	7	6	D-vitamiinia 95 µg/vrk tai 10 µg/vrk	DNA:n metylaatio lisääntyi 217:ssa CpG:ssä ja DNA:n metylaatio väheni 213:ssa CpG:ssä.
Amarasekera ym. 2015 (Australia)	Selvittää raskauden aikaisen n-3 sarjan monityydyttymättömien rasvahappojen käytön vaikutusta $CD4^+$ T-solujen metylaatioon lapsella	36	34	Kalaöljyä 3,7 g/vrk, josta 56 % DHA:ta ja 28 % EPAa. Tai plasebo	Ei havaittu merkittävää eroa interventioryhmän ja kontrolliryhmän välillä
Caffrey ym. 2018 (Yhdysvallat)	Tutkia foolihappolisän vaikutusta DNA:n metylaatioon	41	45	Foolihappoa 400µg/vrk tai plasebo	DNA:n metylaatiotasot olivat huomattavasti alhaisemmat *LINE-1*:ssä, sekä *IGF2* ja BDNF-geeneissä.

Taulukko 3. Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset äidin raskaudenaikaisen yksittäisten ravintoaineiden käytön vaikutuksesta lapsen epigenomiin (jatkuu)

Viite (maa)	Tutkimuksen tarkoitus	Interventioryhmä (N)	Kontrolliryhmä (N)	Altiste	Tulokset
Van Dijk ym. 2016 (Australia)	Selvittää voiko raskaudenaikainen DHA:n käyttö vaikuttaa lapsen epigenomiin	190	179	DHA:ta 800 mg/vrk tai plasebo	Löydettiin 21 DMR syntymän yhteydessä

DMR= Eri tavalla metyloitu alue (eng.differentally methylated region) DHA=Dokosaheksaeenihappo, EPA=eikosapentaeenihappo

6 Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tuoda yhteen nykyinen tutkimustieto äidin raskaudenaikaisen ravinnon vaikutuksista lapsen epigenomiin. Tutkimuksissa ravinnon vaikutuksia lapsen epigenomiin mitattiin erilaisilla analyyseilla, jotka mittasivat epigenomissa tapahtuvia muutoksia. Kirjallisuuskatsauksen tutkimusten perusteella äidin raskaudenaikaisella ruokavaliolla sekä yksittäisillä ravintoaineilla, kuten foolihapolla ja B_{12}-vitamiinilla huomattiin olevan vaikutus lapsen epigenomiin, erityisesti DNA:n metylaation kautta.

Napanuoraverestä tehdyt genominlaajuiset metylaation analyysit toistuivat useassa tutkimuksessa, sillä niiden avulla on helppo tutkia mahdollisia epigenomin muutoksia lapsella. Vaikka napanuoraveri on helppo tapa tutkia vaikutuksia, on epävarmaa, kuinka hyvin havaitut muutokset heijastavat muiden kudosten tilaa. Esimerkiksi Caffrey ym. (2018) tutkimuksessa havaittiin yhteys foolihapolla ja aivojen BDNF proteiinia koodaavalla geenillä. Tutkimuksessa ei voitu tutkia hermokudosta, joten ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että nähdyt muutokset DNA:n metylaatiossa eivät heijastuisi aivoihin, vaikka tiedetäänkin, että tutkitun geenin metylaatio on usein samankaltaista eri kudoksissa (Caffrey ym. 2018).

Foolihapon ja B_{12}-vitamiinin vaikutuksia tutkittiin neljässä kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa, joista kaikissa niiden huomattiin vaikuttavan lapsen epigenomiin DNA:n metylaation kautta (Caffrey ym. 2018, Richmond ym. 2018, Pauwels ym. 2016, Caramaschi ym. 2018). Molempien havaittiin vaikuttavan aineenvaihduntaan liittyvien geenien metylaatioon, etenkin *IGF2*-geeniin. Foolihapon huomattiin vaikuttavan metylaatioon *PDGFRA*-geenissä, joka on yhdistetty hermostoputken sulkeutumishäiriöihin. Tämä tukee käsitystä siitä, että etenkin foolihapon saantiin tulisi kiinnittää huomiota jo raskauden suunnitteluvaiheessa.

Dokosaheksaeenihapon osalta tutkimukset olivat ristiriitaisia. Van Dijk ym. (2016) havaitsivat sen vaikuttavan lapsen DNA:n metylaatioon, mutta Amarasekera ja kumppanit (2015) eivät tehneet

samaa havaintoa. Yksi selittävä tekijä voi olla se, että Amarasekera ja kumppanit tutkivat metylaatiota vain $CD4^+$T-soluissa, kun Van Dijk ja kumppanit keskittyivät laajemmin genominlaajuisten metylaatiomuutosten havainnointiin. Lisäksi Van Dijk ym. tutkimuksessa otoskoko oli huomattavasti suurempi, joka lisää mahdollisuutta vaikutuksen havaitsemiselle.

Seitsemässä tutkimuksessa selvitettiin yksittäisten ravintoaineiden vaikutuksia lapsen epigenomiin (Taulukko 2 ja Taulukko 3). Tämä tutkimustapa on hyvä, kun halutaan selvittää tietyn ravintoaineen mahdollisia vaikutuksia, mutta samalla muut mahdollisesti vaikuttavat tekijät voivat jäädä huomioimatta. Aikaisemmin on todettu, että myös stressi ja kemialliset altisteet voivat aiheuttaa muutoksia epigenomissa, joten on vaikea tietää, johtuuko vaikutus todella yksittäisestä ravintoaineesta, vai esimerkiksi elämäntavoista.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimuksissa keskityttiin pääasiassa DNA:n metylaation tarkasteluun, mikä jättää muut mahdolliset epigeneettiset mekanismit, kuten histoniproteiinien modifikaatiot ja mikro-RNA:n toiminnan vähemmälle huomiolle. Amarasekera ym. (2015) tutkimuksessa ei havaittu eroa interventioryhmän ja kontrolliryhmän välillä, kun tutkittiin n-3 sarjan monityydyttymättömien rasvahappojen vaikutusta $CD4^+$ T-solujen metylaatioon. Myös Saffari ja kumppaneiden (2020) tutkimuksessa Intian kohortin osalta ei havaittu vaikutusta ruokavalion ja lapsen epigenomin välillä. Molemmissa tutkimuksissa vaikutuksia tutkittiin kuitenkin vain DNA:n metylaation kautta, joten tulokset olisivat voineet olla erilaisia, mikäli vaikutuksia olisi tutkittu lisäksi histoniproteiinien modifikaation tai mikro-RNA:n toiminnan kautta. Van Dijk ja kumppanit (2016) korostivat, että vaikka he huomasivat pieniä vaikutuksia DHA:n ja lapsen epigenomin välillä, voisi DHA vaikuttaa epigenomiin myös histonien modifikaation kautta.

Kirjallisuuskatsauksessa havaitut vaikutukset äidin raskaudenaikaisen ruokavalion ja lapsen epigenomin välillä olivat pieniä, usein muutaman CpG-saarekkeen suuruisia, tai koskivat tiettyjen geenien promoottorialueen metylaatiota. Geenin toiminnan kannalta nämä pienetkin muutokset ovat kuitenkin merkittäviä, sillä jo yhden CpG-saarekkeen metylaatio voi häiritä geenin luentaa (Lee 2015). Lisäksi erityisesti Heijmans (2008) ja Richmond (2018) kumppaneineen osoittivat tutkimuksissaan, että vaikka muutokset epigenomissa olivat pieniä, ne olivat edelleen nähtävissä

jopa kuuden vuosikymmenen jälkeen. Tämä tukee käsitystä siitä, että äidin raskaudenaikaisella ravinnolla on suuri merkitys sikiön kehitykselle ja se voi vaikuttaa lapsen terveyteen koko elämän ajan.

7 Johtopäätökset

Kirjallisuuskatsauksen perusteella äidin raskaudenaikainen ravinto vaikuttaa lapsen epigenomiin, mikä korostaa raskaudenaikaisen ravinnon merkitystä sikiön kehitykselle ja lapsen terveydelle. Jatkotutkimuksia tarvitaan kuitenkin selvittämään, miten nämä muutokset epigenomissa vaikuttavat geenien ekspressioon ja proteiinisynteesiin. Lisäksi pitkäkestoiset, eri populaatioihin kohdistuvat tutkimukset saman altisteen vaikutuksista parantaisivat tutkimusten vertailukelpoisuutta.

Lähteet

Amarasekera M, Noakes P, Strickland D, Saffery R, Martino DJ, Prescott SL. Epigenome-wide analysis of neonatal CD4(+) T-cell DNA methylation sites potentially affected by maternal fish oil supplementation. Epigenetics 2014;9:1570–1576. doi:10.4161/15592294.2014.983366

Anderson CM, Gillespie SL, Thiele DK, Ralph JL, Ohm JE. Effects of Maternal Vitamin D Supplementation on the Maternal and Infant Epigenome. Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med 2018;13:371–380. doi:10.1089/bfm.2017.0231

Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, ym. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. PLoS Med 2020;17:e1003229. doi:10.1371/journal.pmed.1003229

Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, ym. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2018;107:566–575. doi:10.1093/ajcn/nqx069

Caramaschi D, Sharp GC, Nohr EA, ym. Exploring a causal role of DNA methylation in the relationship between maternal vitamin B12 during pregnancy and child's IQ at age 8, cognitive

performance and educational attainment: a two-step Mendelian randomization study. Hum Mol Genet 2017;26:3001–3013. doi:10.1093/hmg/ddx164

Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. Nutrients 2022;14:1354. doi:10.3390/nu14071354

Clare CE, Brassington AH, Kwong WY, Sinclair KD. One-Carbon Metabolism: Linking Nutritional Biochemistry to Epigenetic Programming of Long-Term Development. Annu Rev Anim Biosci 2019;7:263–287. doi:10.1146/annurev-animal-020518-115206

van Dijk SJ, Zhou J, Peters TJ, ym. Effect of prenatal DHA supplementation on the infant epigenome: results from a randomized controlled trial. Clin Epigenetics 2016;8:114. doi:10.1186/s13148-016-0281-7

Drake AJ, McPherson RC, Godfrey KM, ym. An unbalanced maternal diet in pregnancy associates with offspring epigenetic changes in genes controlling glucocorticoid action and foetal growth. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;77:808–815. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04453.x

Guled M, Knuutila S. Mikro-RNAT:t ja syöpä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2013;129:1661–9.

Heijmans BT. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. PNAS 2008;105:17046–17049. doi:10.1073/pnas.0806560105

Hurtado JA, Iznaola C, Peña M, ym. Effects of Maternal Ω-3 Supplementation on Fatty Acids and on Visual and Cognitive Development. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:472–480. doi:10.1097/MPG.0000000000000864

Lee H-S. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. Nutrients 2015;7:9492–9507. doi:10.3390/nu7115467

Moore LD, Le T, Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. Neuropsychopharmacology 2013;38:23–38. doi:10.1038/npp.2012.112

Mutanen M, Niinikoski H, Schwab U, Uusitupa M. Ravitsemustiede. 8. p. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021.

Panagiotidou A, Chatzakis C, Ververi A, Eleftheriades M, Sotiriadis A. The Effect of Maternal Diet and Physical Activity on the Epigenome of the Offspring. Genes 2024;15:76. doi:10.3390/genes15010076

Paquette AG, Chu T, Wu X, Wang K, Price ND, Sadovsky Y. Distinct communication patterns of trophoblastic miRNA among the maternal-placental-fetal compartments. Placenta 2018;72–73:28–35. doi:10.1016/j.placenta.2018.10.004

Pauwels S, Ghosh M, Duca RC, ym. Dietary and supplemental maternal methyl-group donor intake and cord blood DNA methylation. Epigenetics 2017;12:1–10. doi:10.1080/15592294.2016.1257450

Raitakari O, Kotaja N, Karlsson H. Epigeneettinen periytyminen sukusolulinjassa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2021;137:803–10.

Richmond RC, Sharp GC, Herbert G, ym. The long-term impact of folic acid in pregnancy on offspring DNA methylation: follow-up of the Aberdeen Folic Acid Supplementation Trial (AFAST). Int J Epidemiol 2018;47:928–937. doi:10.1093/ije/dyy032

Saffari A, Shrestha S, Issarapu P, ym. Effect of maternal preconceptional and pregnancy micronutrient interventions on children's DNA methylation: Findings from the EMPHASIS study. Am J Clin Nutr 2020;112:1099–1113. doi:10.1093/ajcn/nqaa193

Schwab U. Raskaus, imetys ja ruokavalio. https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01046 (Luettu 29.10.2024).

Tammen SA, Friso S, Choi S-W. Epigenetics: the link between nature and nurture. Mol Aspects Med 2013;34:753–764. doi:10.1016/j.mam.2012.07.018

Tieva A, Peltomäki P. Epigeneettiset muutokset syövässä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2012;128:62–71.

Zhu W, Shen Y, Liu J, ym. Epigenetic alternations of microRNAs and DNA methylation contribute to gestational diabetes mellitus. J Cell Mol Med 2020;24:13899–13912. doi:10.1111/jcmm.15984

Liitteet

Liite1: Tiedonhakuprosessi

Tietokanta	**Hakulauseke**	**Rajaus**	**Hakutulos**	**Otsikon ja tiivistelmän perusteella valitut**	**Koko tekstin perusteella valitut**
PubMed	(maternal*) AND (nutrition* OR diet*) AND (fetus* OR child*) AND (epigenome*)	2004–2024	125	14	9 (+2 katsausartikkelin lähteistä)

Liite 2: Sisäänotto- ja poissulkukriteerit:

Sisäänottokriteerit	**Poissulkukriteerit**
- Tutkimusartikkeli on kokonaisuudessaan saatavilla Itä-Suomen yliopiston tietokannoissa - Tutkimus on julkaistu vuonna 2004 tai sen jälkeen - Julkaisukieli on englanti	- Tutkimus on tehty eläimillä - Julkaisu ei ole alkuperäistutkimus