

Lapsuusajan traumojen genominlaajuiset DNA:n metylaatiomuutokset

Biokemian
kandidaatintutkielma

Laatija:
Olli Läpikivi

30.4.2026
Turku

Kandidaatintutkielma

Oppiaine: Biokemia

Tekijä: sosiaalityöntekijä Olli Läpikivi

Otsikko: Lapsuusajan traumojen genomilajuiset DNA:n metylaatiomuutokset

Ohjaaja: yliopisto-opettaja Anu Salminen

Sivumäärä: 18 sivua

Päivämäärä: 30.4.2026

Lapsen kaltoinkohtelu tarkoittaa 0–17-vuotiaan fyysistä, seksuaalista, psykologista, emotionaalista väkivaltaa sekä laiminlyöntiä, jota tekevät vanhemmat, huoltajat sekä muut auktoriteettihenkilöt. Kaltoinkohtelu aiheuttaa pitkä- ja lyhytaikaisia seurauksia, kuten vammoja, sukupuolitauteja, tahdonvastaisia raskauksia, posttraumaattista stressiä, masennusta, ahdistusta, syömishäiriöitä, unihäiriöitä sekä itsetuhoisuutta. Kaltoinkohtelu vaikuttaa kognitiiviseen toimintakykyyn ja on yhteydessä päihteiden ongelmakäyttöön sekä epäsosiaaliseen käyttäytymiseen, kuten väkivaltaisuuteen ja rikollisuuteen. Lapsena kaltoinkohdelluilla henkilöillä on myös suuri todennäköisyys kohdella kaltoin omia lapsiaan. Epigenetiikan on esitetty olevan molekyyli-tason mekanismi sille, miksi varhaislapsuudessa koetut vastoinkäymiset aiheuttavat pitkäaikaisia vaikutuksia ihmisen elämään. Epigenetiikka tarkoittaa fenotyypin periytyviä muutoksia, jotka eivät johdu muutoksista DNA-sekvenssissä. Yksi epigenetiikan mekanismeista on DNA-metylaatio, joka tarkoittaa metylyliryhmän liittämistä sytosiinin 5'-hiileen.

Trauma viittaa yksilön kokemuksiin joistain tapahtumista tai olosuhteista, jotka ovat niin epäsuotuisia, että niillä on pitkäkestoisia haitallisia vaikutuksia henkilön kokonaisvaltaiseen toimintaan ja hyvinvointiin. Trauma voi liittyä johonkin yksittäiseen tapahtumaan tai joukkoon vastoinkäymisiä, jotka kasautuvat toistensa päälle. Perheen sisäiset traumat ovat erityisen haitallisia, koska niitä aiheuttavat ihmiset, joiden tehtävänä on suojella lasta traumoilta.

Tässä kandidaatintutkielmassa tutkin lapsuudenaikaisiin traumoihin liittyviä DNA:n metylaatiomuutoksia. Tutkimusmenetelmäni oli kirjallisuuskatsaus. Katsaukseeni valikoitiin 12 alkuperäisartikkeliä. Valikoitumisperusteena oli, että tutkimuksessa tutkittiin genomilajuisella menetelmällä DNA:n metylaatiomuutoksia henkilöillä, joilla todettiin olevan traumaattisia kokemuksia lapsuudessaan.

Teemoittelin artikkeleissa raportoidut tutkimustulokset neljään teemaan: (1) ei epigeneettisiä muutoksia, (2) hermoston prosessit, (3) stressivaste ja (4) aineenvaihdunta. Ensimmäiseen teemaan kuului viisi artikkeliä. Näissä tutkimuksissa ei siis havaittu lapsuudenaikaisiin traumoihin liittyviä epigeneettisiä muutoksia. Toiseen teemaan kuului kuusi artikkeliä, jolloin hermostoon liittyvien geenien metyloituminen on yleisin epigeneettinen muutos, joka liittyy lapsuusaikaisiin traumoihin. Kolmanteen teemaan kuului yksi artikkeli. Neljänteen teemaan kuului yksi artikkeli.

Tämän tutkielman perusteella ei pysty antamaan yksiselitteistä vastausta kysymykseen siitä, minkälaisia epigeneettisiä muutoksia liittyy lapsuudenaikaisiin traumoihin. Tutkimusten tulokset ensinnäkin ovat ristiriitaisia siinä, että joissain tutkimuksissa löydettiin epigeneettisiä muutoksia ja joissain tutkimuksissa ei löydetty muutoksia. Toisekseen tutkimuksissa, joissa löydettiin muutoksia, ei löydetty johdonmukaisesti samanlaisia muutoksia. Tämä havainto vastaa aikaisempien katsauksien havaintoa siitä, että sosiaaliepigenomiikan tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, vaikeasti tulkittavia ja että tutkimusten toistettavuus on heikkoa.

Avainsanat: epigenetiikka, kaltoinkohtelu, lapsuus, metylaatio, sosiaaliepigenomiikka, trauma

Sisällys

1	Johdanto	4
2	Traumojen biokemiallinen juurtuminen	5
2.1	Trauma, lähikäsitteet ja fysiologia	5
2.2	DNA-metylaatio epigenetiikan mekanismina	6
3	Tutkimusasetelma	8
4	Tulokset	9
4.1	Ei epigeneettisiä muutoksia	10
4.2	Epigeneettisiä muutoksia	11
4.2.1	Hermoston prosessit	11
4.2.2	Stressivaste	13
4.2.3	Aineenvaihdunta	13
5	Johtopäätökset	14
	Lähteet	16

1 Johdanto

Maailman terveysjärjestön (WHO 2022 s. 1–5) mukaan lapsen kaltoinkohtelu tarkoittaa 0–17-vuotiaan fyysistä, seksuaalista, psykologista, emotionaalista väkivaltaa sekä laiminlyöntiä, jota tekevät vanhemmat, huoltajat sekä muut auktoriteettihenkilöt. Lapsen kaltoinkohtelu harvoin johtaa kuolemaan, mutta arvioiden mukaan noin 40 000 lasta murhataan vuosittain. Kaltoinkohtelu aiheuttaa pitkä- ja lyhytaikaisia seurauksia, kuten vammoja, sukupuolitauteja, tahdonvastaisia raskauksia, posttraumaattista stressiä, masennusta, ahdistusta, syömishäiriöitä, unihäiriöitä sekä itsetuhoisuutta. Kaltoinkohtelu vaikuttaa kognitiiviseen toimintakykyyn ja on yhteydessä päihteiden ongelmakäyttöön sekä epäsosiaaliseen käyttäytymiseen, kuten väkivaltaisuuteen ja rikollisuuteen. Lapsena kaltoinkohdelluilla henkilöillä on myös suuri todennäköisyys kohdella kaltoin omia lapsiaan.

Sosiaaliepigenomiikaksi kutsutaan tutkimusala, jossa pyritään paikantamaan yhteyksiä ihmisen kokemien kielteisten elämäkokemusten ja epigeneettisten muutosten välillä. Epigenetiikan on esitetty olevan molekyyli-tason mekanismi sille, miksi varhaislapsuudessa koetut vastoinkäymiset aiheuttavat pitkäaikaisia vaikutuksia ihmisen elämään. Tutkimustulokset ovat kuitenkin olleet hankalasti tulkittavia sekä tutkimusten toistettavuus on ollut heikkoa. (Non 2021.)

Aiemmissa lapsuudenaikaisia traumoja käsittelevissä katsausartikkeleissa on raportoitu stressiin liittyvien geenien kuten *NR3C1* ja *FKBP5* metylaatiomuutoksista (Parade ja muut 2021; Rubens ja muut 2023; Thumfart ja muut 2022). Lapsuusajan kaltoinkohtelun on todettu aiheuttavan epigeneettisiä muutoksia siittiösoluissa. Tämän perusteella on esitetty, että epigeneettiset muutokset voisivat periytyä jälkeläisille, jolloin vanhemman kokemat vastoinkäymiset vaikuttaisivat siihen, minkälaiseksi jälkeläisen keskushermosto kehittyy. (Merrill ja muut 2021; Tuulari ja muut 2025)

Tässä kandidaatintutkielmassa tutkin lapsuusaikaisiin traumoihin liittyviä genominlaajuisia DNA:n metylaatiomuutoksia. Tutkimusmenetelmäni on kirjallisuuskatsaus. Luvussa kaksi rakennan katsaukseni teoreettisen viitekehyksen käsittelemällä, miten traumat mahdollisesti juurtuvat biokemiallisesti DNA-metylaation välityksellä. Luvussa kolme esittelen, miten toteutin kirjallisuushaun. Luvussa neljä raportoin tutkielmani tulokset. Luvussa viisi esittelen tutkielmani johtopäätökset.

2 Traumojen biokemiallinen juurtuminen

2.1 Trauma, lähikäsitteet ja fysiologia

Vastoinkäymisillä (*adversities*) tarkoitetaan kielteisiä elämäntapahtumia tai kokemuksia. Vastoinkäymisiä voi olla vakavuudeltaan suhteellisen lievistä hengenvaarallisiin. Stressi viittaa ruumiin fysiologiseen vasteeseen vastoinkäymisiä kohtaan. Vastoinkäymiset kuuluvat lapsen normaaliin elämään, ja niistä selviydytään turvallisen huoltajan tuella. Myös stressi on edellytys terveiden aivojen kehityksessä. Stressistä kuitenkin tulee haitallista, jos vastoinkäymiset ovat kohtuuttomia ja/tai huoltaja ei kykene tukemaan lasta pääsemään yli vastoinkäymisistä. Vakavat ja pitkäaikaiset vastoinkäymiset johtavat stressivasteen pitkittyneeseen aktivoitumiseen ja säätelyhäiriöön, josta käytetään nimitystä toksinen stressivaste. Säätelyhäiriö aiheuttaa muutoksia geenien ilmenemisessä. Näistä muutoksista seuraa muutoksia hormonien ja puolustusjärjestelmän toiminnassa sekä aivojen rakenteessa, mitkä aiheuttavat elinikäisiä häiriöitä fyysisessä ja psyykkisessä hyvinvoinnissa. (Forkey ja muut 2021 s. 57–58.)

Trauma viittaa yksilön kokemuksiin joistain tapahtumista tai olosuhteista, jotka ovat niin epäsuotuisia, että niillä on pitkäkestoisia haitallisia vaikutuksia henkilön kokonaisvaltaiseen toimintaan ja hyvinvointiin. Trauma voi liittyä johonkin yksittäiseen tapahtumaan tai joukkoon vastoinkäymisiä, jotka kasautuvat toistensa päälle. Perheen sisäiset traumat ovat erityisen haitallisia, koska niitä aiheuttavat ihmiset, joiden tehtävänä on suojella lasta traumaailta. Traumaperäinen stressihäiriö (PTSD) on terveydenhuollon ammattihenkilön asettama diagnoosi, kun tietyt oireet ovat jatkuneet yli kuukauden. Diagnostisia kriteerejä ovat tapahtuman kielteinen uudelleen läpikäyminen, pyrkimys välttää tapahtumasta muistuttavia asioita, keskeytymätön fysiologinen viritystila sekä kielteiset muutokset ajattelumalleissa. PTSD soveltuu heikosti lapsiin, minkä takia nykyään on ryhdytty puhua PTSD:n lisäksi monimuotoisesta traumaperäisestä stressihäiriöstä (*complex trauma*) ja kehityksellisestä traumahäiriöstä (*developmental trauma disorder, DTD*). Kummatkin ottavat laajemmin huomioon lasten kokemat traumat ja niiden aiheuttamat oireet. DTD:n oireita ovat tunteidensäätelyhäiriöt, häiriintyneet kiintymyssuhteet, aggressiivisuus itseä ja muita kohtaan, epäonnistuminen ikätasoisissa taidoissa, haasteet nukkumisessa, syömisessä ja itsestä huolehtimisesta, vaarojen tunnistamattomuus sekä itsetuhoinen käyttäytyminen. (Forkey ja muut 2021 s. 57–60.)

Kehon ensimmäinen vaste uuteen ärsykkeeseen on huomion kohdistaminen ärsykkeen lähteeseen. Kohdistamalla huomio keho arvioi, onko tilanne uhkaava vai ei. Ihmisen neljä keskeistä vastetta uhkiin ovat jäätyminen, pakeneminen, taisteleminen ja liittoutuminen. Taistele tai pakene -vasteen käynnistävät sympaattinen hermosto sekä hypothalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akseli (HPA), jotka vapauttavat epinefriiniä, norepinefriiniä ja kortisolia, jotka nostavat sykettä ja verenpainetta. Jäätymis-vasteen saa aikaan parasympaattinen hermosto. Ihmisen tehokkain selviytymiskeino on kuitenkin liittoutuminen toisten ihmisten kanssa. Uhan havaitseminen vapauttaa oksitosiinia, joka edistää turvautumista muiden ihmisten apuun vaarasta selviytymiseksi. Jos ihminen kokee sosiaalisen ympäristönsä positiiviseksi, taistele tai pakene -vaste hiljenee. Jos sosiaalinen ympäristö on vihamielinen, oksitosiini edistää myös epäsosiaalista käyttäytymistä, jolloin samalla stressivaste ja kortisolin tuottaminen voimistuvat. (Forkey ja muut 2021 s. 62–63.)

2.2 DNA-metylaatio epigenetiikan mekanismina

Epigenetiikka tarkoittaa fenotyypin periytyviä muutoksia, jotka eivät johdu muutoksista DNA-sekvenssissä. Epigeneettisiä muutoksia tapahtuu niin mitoottisissa soluissa kuin myös meioottisissa soluissa. Epigenetiikan mekanismeja ovat DNA-metylaatio, histonimodifikaatiot, ei-koodaava RNA, prionit ja prionien kaltaiset ilmiöt. (Tollefsbol 2023.)

Nisäkkäillä DNA-metylaatio tarkoittaa metyyliryhmän liittämistä sytosiinin 5'-hiileen. Metyloitunutta sytosiinia kutsutaan 5-metyylisytosiiniksi (5mC). Nisäkkäillä DNA:n metylaatio tapahtuu pääsääntöisesti genomien kohdissa, jossa sytosiinin jälkeen on guaniini. Näitä kohtia kutsutaan CpG-dinukleotideiksi. CpG-dinukleotideista noin 60–80 prosenttia on metyloitunut. DNA-metylaatio vaikuttaa geenien ilmenemiseen, geenien leimautumiseen, X-kromosomin inaktivaatioon sekä transposonien hiljentämiseen. Metylaatiota katalysoivat DNA-metyylitransferaasit (DNMT). DNMT1 katalysoi ylläpitometylaatiota. DNMT3A ja DNMT3B katalysoivat de novo metylaatiota. De novo metylaatio tarkoittaa täysin metyloimattoman DNA-sekvenssin metyloitumista. Kun DNA:sta, jonka molemmat juosteet ovat metyloituneet, syntetisoidaan uutta DNA:a, syntyy hemimetyloitunutta DNA:a, jonka yksi juoste on metyloitunut ja toinen juoste on metyloimaton. Ylläpitometylaatioksi kutsutaan prosessia, jossa metyloituneen juosteen metylaatiot kopioidaan metyloimattomaan juosteeseen. Metyyliryhmän luovuttaa S-adenosyyli-L-metioniini (AdoMet/SAM). (Ying ja Chen 2023.)

Yleisesti DNA-metyylitransferaasit voidaan jaotella kahteen luokkaan sen perusteella, liittävätkö ne metyyliryhmän hiileen vai tyypen. Ensimmäiseen luokkaan kuuluvat sytosiini-C5-metyylitransferaasit. Toiseen luokkaan kuuluvat adeniini-N6- ja sytosiini-N4-metyylitransferaasit. Katalyyttisesti aktiivinen kompleksi muodostuu entsyymistä, DNA-substraatista sekä AdoMet-kofaktorista. Jotta kohde-emäs voidaan metyloidä, metyylitransferaasi kääntää emäksen ulos DNA-juosteesta, jolloin emäs pystyy kiinnittymään katalyyttiseen kohtaan. (Jurkowska ja Jeltsch 2022b s. 4–8.)

DNA-metyylitransferaaseista voidaan erottaa kaksi funktionaalista osaa. N-terminaalinen osa osallistuu erilaisiin säätelytehtäviin, kuten liikkumiseen solun sisällä ja vuorovaikutukseen muiden proteiinien, ei-koodaavien ribonukleiinihappojen sekä kromatiinin kanssa. N-terminaaliseen osaan kohdistuu posttranslacionaalisia muutoksia ja se osallistuu entsyymin aktiivisuuden ja spesifisyyden allosteriseen säätelyyn. C-terminaaliosassa on katalyyttinen keskus. C-terminaalinen osa muodostuu kymmenestä konservoituneesta aminohappomotiivista. DNMT1 muodostuu ihmisellä 1616 aminohaposta. DNMT3A muodostuu 912 aminohaposta, DNMT3B 583 aminohaposta ja DNMT3L 387 aminohaposta. (Jurkowska ja Jeltsch 2022a s. 71–74, 85.)

3 Tutkimusasetelma

Kirjallisuuskatsaus on tutkimusmenetelmä, jossa tutkitaan alkuperäistutkimuksia.

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on koota yhteen jonkin aiheen tutkittu tieto. Katsauksessa tutkittava aineisto hankitaan systemaattisesti etukäteen määriteltyjen kriteerien mukaisesti.

Katsaus toteutetaan läpinäkyvästi siten, että kaikki tehdyt valinnat ja perustelut kerrotaan.

Kirjallisuuskatsauksen laatiminen muodostuu kolmesta vaiheesta: (1) aiheen ja tutkimuskysymyksen muotoilu, (2) aineiston kerääminen, arviointi ja analysointi, ja (3) katsauksen kirjoittaminen. Aineisto kerätään määrittelemällä (1) tietokanta, josta tutkimuksia haetaan, (2) hakusanat, joilla tutkimuksia haetaan tietokannasta sekä (3) mukaan ottamisen ja poissulkemisen kriteerit, joiden perusteella hakutuloksista valikoidaan tutkimukset katsaukseen. (Vilkkä 2023 s. 11–16, 38–40, 68–74.) Tutkimuskysymykseni on: Minkälaisia genomilaajuisia epigeneettisiä muutoksia lapsuusajan traumoihin liittyy?

Tiedonhaun toteutan Web of Science -tietokannasta. Hakulausekkeena käytän (epigenom* OR genome-wide OR EWAS) AND (childh* OR "early life") AND traum* AND (epigenet* OR methyl*). Sisällytin hakuun kaikki julkaisut 31.12.2024 asti. Haku tuotti 142 hakutulosta. Näistä 49 oli tietokannassa määritelty katsausartikkeliksi, joten jätin ne katsauksen ulkopuolelle suoraan. Mukaan ottamisen kriteerini olivat: (1) tutkimuksessa tutkittiin genomilaajuisia DNA:n metylaatiomuutoksia, ja (2) tutkittavilta selvitettiin lapsuudenaikaisia traumaattisia kokemuksia. Artikkeleista luin tiivistelmät, joiden perusteella arvioin, sisällytänkö ne katsaukseeni. Tiivistelmien perusteella valikoitui 18 artikkelia, jotka luin kokonaan. Kokonaan lukemisen jälkeen lopulliseen katsaukseen valikoitui 12 artikkelia.

Aineiston keräämisen jälkeen aineisto analysoidaan. Kirjallisuuskatsauksessa tuotetaan uutta tietoa analysoimalla alkuperäistutkimusten havaintoja. Sisältöanalyysissä on kolme vaihetta: (1) valmistelu, (2) organisointi sekä (3) raportointi. Valmisteluvaiheessa tutkimuksista kerätään alustavat tiedot tutkimusten aiheesta ja menetelmistä, ja havainnollistetaan aineisto esimerkiksi taulukoin ja kuvioin. Toisessa vaiheessa tehdään varsinainen induktiivinen analyysi, jossa yksittäisten tutkimusten tulosten pohjalta johdetaan yleisiä päätelmiä. Analyysissä keskeistä on laatia aineistosta synteesi. Tutkimuksista pyritään löytämään eriäviä ja vastakkaisia tuloksia sekä myös samankaltaisia tuloksia. Viimeisessä vaiheessa raportoidaan analyysi siten, että katsauksen pystyy toistamaan. (Vilkkä 2023 s. 86–87.)

4 Tulokset

Tässä kandidaatintutkielmassa tutkin lapsuudenaikaisten traumojen aiheuttamia epigeneettisiä muutoksia. Tutkimusmenetelmänä oli kirjallisuuskatsaus. Tutkimusaineistona oli 12 alkuperäisartikkelia. Artikkelit valikoituivat katsaukseen niillä kriteereillä, että tutkimusasetelmassa oli tutkittu genominlaajuisia epigeneettisiä muutoksia henkilöillä, joilla todettiin olleen traumaattisia kokemuksia lapsuudessaan. Tässä luvussa raportoin katsauksen tulokset.

Taulukossa 1 on esitetty analysoidut artikkelit, niiden otanta, käytetyt epigeneettiset menetelmät sekä raportoidut epigeneettiset muutokset. Taulukosta nähdään, että 10 artikkelissa käytettiin Illuminan Human Methylation BeadChip -menetelmää.

Taulukko 1. Kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyt artikkelit.

Artikkeli	Otanta	Menetelmä	Epigeneettinen muutos
Labonté ym. (2012)	25 itsemurha + 16 kontrolli	meDIP	ALS2
Houtepen ym. (2016)	385 yksilöä	Illumina Infinium Human Methylation 450K BeadChip	KITLG
Marinova ym. (2017)	45 lapsityöläistä	Illumina Infinium 450 k	SKAP2, CACNA1H, DLGAP2, MTOR, ROBO1, SH3PXD2A, CNTNAP4, PLXNB1, DLX5, DLX1, SKI, GNG12, OGDH, ESRRG
Han ym. (2018)	811 masentunutta + 319 kontrollia	MBD-seq	Epigeneettinen ikääntyminen
Kaufman ym. (2018)	234 lasta	Illumina 450K Methylation BeadChip	PCK2
Marzi ym. (2018)	2232 kaksosta	Illumina Infinium Human Methylation 450 BeadChip	Ei muutoksia
Mitjans ym. (2019)	129	Infinium-HumanMethylation 450K	Ei muutoksia
Frach ym. (2020)	60 aikuista	Illumina Infinium HumanMethylation 450 BeadChip	Ei muutoksia
Arranz ym. (2021)	96 BPD + 44 kontrollia	Illumina Infinium HumanMethylation 450k beadchip	POU5F1, GPR55, GGT6, TNFRSF13C, FAM113B
Barcelona ym. (2022)	236 äitiä + 232 lasta	Illumina Infinium Methylation EPIC (850K) BeadChip	Ei muutoksia + ENOX1

Artikkeli	Otanta	Menetelmä	Epigeneettinen muutos
Løkhammer ym. (2023)	602 mielisairasta	Illumina Infinium® Methylation EPIC BeadChip	<i>TANGO6, DOCK8, CREB5, ALOX12, PM20D1, RPTOR, ATG101, RAET1L, HM13</i>
Alameda ym. (2023)	366 psykoosipotilasta + 517 kontrollia	Illumina Infinium HumanMethylationEPIC BeadChip	Ei muutoksia

4.1 Ei epigeneettisiä muutoksia

Viidessä artikkelissa raportoitiin, että lapsuusajan traumoihin ei liittynyt epigeneettisiä muutoksia. Marzi ym. (2018) tutkivat kaksosia, jotka ovat kokeneet lapsuudessaan erilaisia vastoinkäymisiä, kuten fyysistä ja seksuaalista hyväksikäyttöä, heitteillejättöä, kaltoinkohtelua, lähisuhdeväkivaltaa tai rikoksen uhriksi joutumista. Tilastollisesti merkitseviä genomilaajuisia yhteyksiä vastoinkäymisten ja DNA-metylaation välillä tutkimuksessa ei havaittu. Tutkimuksessa lisäksi tutkittiin stressiin liittyvien geenien, kuten *NR3CI*, *FKBP5*, *BDNF*, *AVP*, *CRHR1* ja *SLC6A4*, metylaatiotasoa. Myöskään kandidaattigeenien kohdalla ei havaittu yhteyttä vastoinkäymisten ja DNA-metylaation välillä.

Mitjans ym. (2019) tutkivat skitsofreniapotilaita, joilla todettiin olevan negatiivisia kokemuksia lapsuudessa, kuten fyysistä tai seksuaalista hyväksikäyttöä tai päihteiden käyttöä. Tutkimuksessa todettiin, että negatiiviset kokemukset kasvattavat henkilön todennäköisyyttä syyllistyä väkivaltaisuuksiin. Kuitenkaan genomilaajuisia metylaatiomuutoksia ei havaittu niillä koehenkilöillä, joilla oli eniten kielteisiä kokemuksia. Metylaatiomuutoksia ei myöskään havaittu aggressioon yhdistetyissä kandidaattigeeneissä. Toisaalta tutkimuksessa raportoitiin, että henkilöillä, joilla on paljon kielteisiä kokemuksia, on korkeammat *HDAC1* mRNA-tasot kuin henkilöillä, joilla on vähän kielteisiä kokemuksia. *HDAC1* koodaa histonideasetylaatiokompleksiin kuuluvaa entsyymiä, mikä viittaa muihin epigeneettisiin mekanismeihin kuin DNA-metylaatioon.

Barcelona ym. (2022) tutkivat trauman ja DNA-metylaation yhteyttä äiti-lapsi-pareilla. Äitien traumataustaa selvitettiin LEC-kyselyllä ja lasten traumataustaa TESI-PRR-kyselyllä äitien vastaamana. Artikkelissa raportoitiin, että äideillä ei havaittu metylaatiomuutoksia, mutta lapsilla havaittiin yksi muutos *ENOX1*-geenissä. Huomionarvoista on, että tutkittavat lapset olivat 3–5-vuotiaita eli hyvin nuoria.

Frach ym. (2020) tutkivat 60 tervettä aikuista. Tutkittavat jaoteltiin kahteen ryhmään sen perusteella, onko heillä lapsuudenaikaisia traumoja. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, toimiiko DNA-metylaatio lapsuusajan vastoinkäymisten sekä stressireaktiivisuuden välittävänä tekijänä. Tutkimus oli replikaatiotutkimus Houtepenin ym. (2016) tutkimuksesta, jossa raportoitiin *KITLG*-geenin metyloitumista traumatisoituneilla ihmisillä. Frach ym. (2020) tutkimuksessa ei todettu samanlaista metyloitumista kuin Houtepenin ym. tutkimuksessa. Toisaalta Frach ym. pohtivat, että erot tuloksissa voi selittyä sillä, että epigeneettiset muutokset ovat solutyypispesifisiä, sillä he tutkivat ainoastaan monosyyttejä, kun taas Houtepenin ym. tutkivat veren kaikkia soluja.

Alameda ym. (2023) tutkivat DNA:n metylaatiota lapsuusaikaisten traumojen ja psykoosin välittävänä tekijänä. Tutkimuksessa raportoitiin, että traumatausta on yhteydessä psykoosiriskiin, mutta yksikään CpG-kohta ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä traumoihin. Tutkijat kuitenkin raportoivat suuntaa antavina tuloksina melkein tilastollisesti merkitsevinä tuloksina samoja geenejä, joita on aiemminkin yhdistetty psykoosiriskiin, kuten *PANK1*, *SPEG*, *TBKBPII*, *TSNARE1* sekä *H2R*.

4.2 Epigeneettisiä muutoksia

4.2.1 Hermoston prosessit

Labonté ym. (2012) tutkivat itsemurhan tehneitä miehiä, jotka olivat kokeneet kaltoinkohtelua varhaislapsuudessa. Tutkimus poikkeaa muista tutkimuksista siinä, että menetelmänä käytettiin Me-DIP-menetelmää. Tutkimus oli myös ainut, jossa tutkittiin aivokudosta eikä esimerkiksi verta. Tutkimuksessa raportoitiin keskeisimmäksi epigeneettiseksi muutokseksi *ALS2*:n hypermetylaation. *ALS2* liittyy erityisesti neuroplastisuuteen. *ALS2* koodaa kahta mRNA varianttia, joista tuotetaan kahta proteiinia, jotka säätelevät GTPaasin aktiivisuutta.

Marinova ym. (2017) tutkivat vanhuksia, jotka joutuivat lapsuudessa pakkotyöhön. Artikkelissa raportoitiin 71 CpG-aluetta, jolla havaittiin poikkeavaa metyylaatiota kontrolliryhmään verrattuna. Poikkeavin geeni oli *SKAP2*, josta havaittiin viisi hypermetyloitunutta aluetta. *SKAP2* on adapteriproteiini, joka liittyy src-signalointiin sekä moniin solunsisäisiin prosesseihin. Tämän lisäksi poikkeavaa metyloitumista havaittiin geneissä, jotka liittyvät hermosolujen haarakkeisiin (*CACNA1H*, *DLGAP2*, *MTOR*, *ROBO1*, *SH3PXD2A*), dendriitteihin (*CACNA1H*, *DLGAP2*, *CNTNAP4*, *MTOR*), aksonien ohjautumiseen (*CACNA1H*, *PLXNB1*, *ROBO1*, *DLX5*), aivojen kehitykseen (*ROBO1*, *DLX*,

SKI, GNG12, OGDH) sekä monisoluisen organismin kehitykseen (*DLX1, DLX5, ESRRG, PLXNB1, ROBO1*).

Han ym. (2018) tutkivat masennuksen yhteyttä epigeneettiseen ikääntymiseen. Tutkimuksessa raportoitiin, että masentuneilla on korkeampi epigeneettinen ikä kuin verrokkiryhmällä.

Lisäksi masentuneiden keskuudessa lapsuudenaikaiset traumat olivat positiivisessa yhteydessä epigeneettiseen ikääntymiseen. Geenit, joista löydettiin korkeimmat metyloitumistasot, liittyivät neurogeneesiin, hermosolujen erilaistumiseen sekä hermosolujen kuoleman säätelyyn.

Arranz ym. (2021) tutkivat DNA:n metylaatiota potilailla, joilla on epävakaata persoonallisuushäiriötä. Tutkittavat jaettiin kolmeen ryhmään: (1) potilaat, joilla on lapsuudenaikaisia traumoja, (2) potilaat, joilla ei ole lapsuudenaikaisia traumoja, sekä (3) kontrolliryhmä, jolla ei ollut epävakaata persoonallisuushäiriötä eikä traumoja. Ensimmäisessä tutkimuksessa ei havaittu eroja traumatisoituneiden ja ei-traumatisoituneiden potilaiden metylaatioprofiilissa. Toisaalta kun verrattiin traumatisoituneita potilaita kaikkiin muihin, havaittiin, että heillä oli hypometylaatiota geneissa *POU5F1, GPR55, GGT6, TNFRSF13C* sekä *FAM113B*. Geenijoukon rikastusanalyysin mukaan metylaatiomuutoksia oli geneissä, jotka liittyvät neurogeneesiin.

Aiemmin mainitussa Barcelonan ym. (2022) tutkimuksessa raportoitiin lapsilla yksittäinen epigeneettinen muutos *ENOX1*-geenissä. Geeni koodaa proteiinia, joka liittyy elektronien siirtoon solukalvolla. Geeni on yhdistetty mielisairauksiin kuten skitsofreniaan, masennukseen sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön.

Løkhammer ym. (2022) tutkivat vakavasti mielisairailta potilailla lapsuusajan traumojen yhteyttä DNA-metylaatioon. Traumoja käsiteltiin viitenä alatyypinä: seksuaalinen hyväksikäyttö, emotionaalinen hyväksikäyttö, emotionaalinen laiminlyönti, fyysinen hyväksikäyttö, fyysinen laiminlyönti. Lisäksi traumatyyppejä käsiteltiin yhtenä kokonaisuutena. Artikkelissa raportoitiin, että yksi poikkeavasti metyloitunut kohta geenissä *TANGO6* liittyi fyysiseen laiminlyöntiin. Geenin koodaama proteiini vuorovaikuttaa MCF1:n kanssa, jolla on keskeinen rooli hermosolujen kantasolujen kasvussa sekä hermosolujen migraatiossa. Poikkeavasti metyloituneita alueita raportoitiin 17 kappaletta. *DOCK8* liittyy poikkeavaan neurokehitykseen sekä älylliseen vammaisuuteen. *CREB*-proteiinit osallistuvat synaptiseen plastisuuteen, neurotransmissioon, neurokehitykseen,

aineenvaihduntaan sekä stressivasteeseen. Muita metyloituneita geenejä olivat *ALOX12*, *PM20D1*, *RPTOR*, *ATG101*, *RAET1L* sekä *HMI3*.

4.2.2 Stressivaste

Houtepen ym. (2016) tutkivat kolmella eri koeryhmällä DNA-metylaation yhteyttä stressivasteeseen. Kahdelta ryhmältä mitattiin lapsuudenaikaisten traumaattisten kokemusten tasoa. Artikkelissa raportoitiin ensinnäkin, että *KITLG*:n metyloitumisen ja stressivasteen välillä on yhteys. Toisekseen *KITLG*:n metyloituminen toimii välittävänä tekijänä lapsuusajan traumojen ja stressivasteen välillä. *KITLG* koodaa C-kit reseptorin ligandia. Geeni liittyy solun kehitykseen liittyviin prosesseihin kuten hematopoieesiin.

4.2.3 Aineenvaihdunta

Kaufman ym. (2018) tutkivat lapsilla kaltoinkohtelun ja ylipainon välistä yhteyttä sekä DNA-metylaatiota näitä välittävänä mekanismina. Artikkelissa raportoitiin ensinnäkin, että kaltoinkohdelluilla lapsilla esiintyi enemmän ylipainoa kuin lapsilla, jotka eivät olleet kokeneet kaltoinkohtelua. Toisekseen potentiaalisin epigeneettinen välittävä tekijä oli geenin *PCK2* metyloituminen. *PCK2* koodaa glukoosiaineenvaihduntaan liittyvää mitokondrion entsyymiä. Entsyymi ilmenee pääosin maksassa, haimassa sekä suoliston fibroblasteissa. Entsyymi osallistuu insuliinisignaalintireaktioreittiin.

5 Johtopäätökset

Tässä kandidaatintutkielmassa tutkin lapsuudenaikaisiin traumoihin liittyviä DNA:n metylaatiomuutoksia. Tutkielmaa motivoi väite, että epigeneettiset mekanismit olisivat molekyyli-tason mekanismi sille, miksi lapsuudessa koetut negatiiviset kokemukset aiheuttavat pitkäaikaisia vaikutuksia ihmisen elämään. Tutkimusmenetelmäni oli kirjallisuuskatsaus. Katsaukseeni valikoin 12 alkuperäisartikkeliä. Valikoitumisperusteena oli, että tutkimuksessa tutkittiin genomilaajuisella menetelmällä DNA:n metylaatiomuutoksia henkilöillä, joilla todettiin olevan traumaattisia kokemuksia lapsuudessaan.

Teemoittelin artikkeleissa raportoidut tutkimustulokset neljään teemaan: (1) ei epigeneettisiä muutoksia, (2) hermoston prosessit, (3) stressivaste ja (4) aineenvaihdunta.

Ensimmäiseen teemaan kuului viisi artikkeliä. Näissä tutkimuksissa ei siis havaittu lapsuudenaikaisiin traumoihin liittyviä epigeneettisiä muutoksia. Tosin yhdessä näistä artikkeleista, jossa tutkittiin niin äitejä kuin lapsia, havaittiin muutoksia lapsissa mutta ei äideissä (Barcelona ja muut 2022). Nähdäkseni ensimmäiseen teemaan kuuluvat tutkimukset olivat tutkimusasetelmaltaan samanlaisia kuin tutkimukset, joissa raportoitiin epigeneettisiä muutoksia. Näin ollen muutosten löytymättömyys ei johdu menetelmällisistä seikoista.

Toiseen teemaa kuului kuusi artikkeliä, jolloin hermostoon liittyvien geenien metyloituminen on yleisin epigeneettinen muutos, joka liittyy lapsuusaikaisiin traumoihin. Tämä havainto on nähdäkseni odotettua, koska trauman fysiologiassa korostuu nimenomaan hermoston toiminta. Toisaalta jokaisessa näissä tutkimuksissa raportoitiin eri geenien metyloitumisesta, joten johdonmukaisia tutkimuksesta toiseen replikoituvia tuloksia ei ollut. Kolmanteen teemaan kuului yksi artikkeli. Neljänteen teemaan kuului yksi artikkeli.

Aiemmissä katsauksissa on raportoitu stressiin liittyvien geenien kuten *NR3C1* ja *FKBP5* metylaatiosta (Parade ja muut 2021; Rubens ja muut 2023; Thumfart ja muut 2022). Tässä katsauksessa kyseiset geenit eivät nousseet esiin. Tämä saattaa johtua menetelmällisistä eroista, koska kuten Non (2021 s. 1751–1753) huomauttaa, niin sanotut genomilaajuiset menetelmät eivät välttämättä edes kata kyseisiä genomien alueita. Esimerkiksi Illuminan menetelmä kattaa ainoastaan noin kolme prosenttia koko ihmisgenomin CpG-kohdista.

Tutkimuksissa pääosin tutkittiin veri- tai sylkinäytteitä. Artikkeleissa nostettiin esille, että epigeneettiset muutokset ovat solutyypispesifisiä ja että veri- ja sylkinäytteistä saatavat tulokset eivät välttämättä heijasta epigeneettisiä muutoksia hermosoluissa.

Tämän katsauksen puutteena voidaan pitää, että katsaukseen valikoitui artikkeleita, joissa nimenomaisesti mainittiin traumat. Pidän selvänä, että on toteutettu tutkimuksia, joissa on muutoin täysin samanlainen tutkimusasetelma, mutta trauman sijaan on käytetty termejä ”lapsuuden kaltoinkohtelu” tai ”vastoinkäymiset”. Koska lapsuudenaikaisten traumojen todentaminen ihmisillä on hyvin haastavaa, en pidä uskottavana, että traumatisoituneilla henkilöillä olisi jotenkin erilainen metylaatioprofiili kuin ”ainoastaan” kaltoinkohdelluilla henkilöillä. Jotta ilmiöstä saadaankin totuudenmukaisempi kokonaiskuva, on tärkeä käyttää sellaista terminologiaa, että kaikenlaiset vakavat negatiiviset kokemukset tulevat sisällytetyksi.

Kaiken kaikkiaan analysoimieni artikkeleiden perusteella ei nähdäkseen pysty antamaan yksiselitteistä vastausta kysymykseen siitä, minkälaisia epigeneettisiä muutoksia liittyy lapsuudenaikaisiin traumoihin. Tutkimusten tulokset ensinnäkin ovat ristiriitaisia siinä, että joissain tutkimuksissa löydettiin epigeneettisiä muutoksia ja joissain tutkimuksissa ei löydetty muutoksia. Toisekseen tutkimuksissa, joissa löydettiin muutoksia, ei löydetty johdonmukaisesti samanlaisia muutoksia. Tämä havainto vastaa aikaisempien katsauksien havaintoa siitä, että sosiaaliepigonomiikan tutkimustulokset ovat ristiriitaisia, vaikeasti tulkittavia ja että tutkimusten toistettavuus on heikkoa.

Jatkotutkimuksen kannalta huomionarvoista on, että tämänkin katsauksen artikkeleissa tutkittiin ainoastaan traumojen ja epigeneettisten muutosten välisiä tilastollisia yhteyksiä. Jotta voitaisiin varmuudella sanoa traumojen aiheuttavan epigeneettisiä muutoksia, olisi tärkeä tutkia tarkkaa molekyyli-tason signalointireittiä stressimolekyylien ja DNA-metyyli-transferaasien toiminnan välillä.

Lähteet

- Alameda, L., Liu, Z., Sham, P. C., Aas, M., Trotta, G., Rodriguez, V., ... Wong, C. C. Y. (2023) Exploring the mediation of DNA methylation across the epigenome between childhood adversity and First Episode of Psychosis—Findings from the EU-GEI study. *Mol Psychiatry* **28**:2095–2106.
- Arranz, M. J., Gallego-Fabrega, C., Martín-Blanco, A., Soler, J., Elices, M., Dominguez-Clavé, E., ... Pascual, J. C. (2021) A genome-wide methylation study reveals X chromosome and childhood trauma methylation alterations associated with borderline personality disorder. *Transl Psychiatry* **11**:1–10.
- Barcelona, V., Huang, Y., Caceres, B. A., Newhall, K. P., Hui, Q., Cerdeña, J. P., ... Taylor, J. Y. (2022) Experiences of Trauma and DNA Methylation Profiles among African American Mothers and Children. *International Journal of Molecular Sciences* **23**:8951.
- Forkey, H. C., Griffin, J. L. & Szilagy, M. (2021) *Childhood Trauma and Resilience: A Practical Guide*. (1st ed). Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics.
- Frach, L., Tierling, S., Schwaiger, M., Moser, D., Heinrichs, M., Hengstler, J. G., ... Kumsta, R. (2020) The mediating role of *KITLG* DNA methylation in the association between childhood adversity and cortisol stress reactivity does not replicate in monocytes. *Psychoneuroendocrinology* **116**:104653.
- Han, L. K. M., Aghajani, M., Clark, S. L., Chan, R. F., Hattab, M. W., Shabalin, A. A., ... Penninx, B. W. J. H. (2018) Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder. *AJP* **175**:774–782.
- Houtepen, L. C., Vinkers, C. H., Carrillo-Roa, T., Hiemstra, M., van Lier, P. A., Meeus, W., ... Boks, M. P. M. (2016) Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nat Commun* **7**:10967.
- Jurkowska, R. Z. & Jeltsch, A. (2022a) Enzymology of Mammalian DNA Methyltransferases. Teoksessa *DNA Methyltransferases – Role and Function* (s. 69–110). Cham: Springer International Publishing.

- Jurkowska, R. Z. & Jeltsch, A. (2022b) Mechanisms and Biological Roles of DNA Methyltransferases and DNA Methylation: From Past Achievements to Future Challenges. Teoksessa *DNA Methyltransferases – Role and Function* (s. 1–19). Cham: Springer International Publishing.
- Kaufman, J., Montalvo-Ortiz, J. L., Holbrook, H., O’Loughlin, K., Orr, C., Kearney, C., ... Hudziak, J. (2018) Adverse Childhood Experiences, Epigenetic Measures, and Obesity in Youth. *The Journal of Pediatrics* **202**:150-156.e3.
- Labonté, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I., ... Turecki, G. (2012) Genome-wide Epigenetic Regulation by Early-Life Trauma. *Arch Gen Psychiatry* **69**.
- Løkhammer, S., Stavrum, A.-K., Polushina, T., Aas, M., Ottesen, A. A., Andreassen, O. A., ... Le Hellard, S. (2022) An epigenetic association analysis of childhood trauma in psychosis reveals possible overlap with methylation changes associated with PTSD. *Transl Psychiatry* **12**:1–9.
- Marinova, Z., Maercker, A., Küffer, A., Robinson, M. D., Wojdacz, T. K., Walitza, S., ... Burri, A. (2017) DNA methylation profiles of elderly individuals subjected to indentured childhood labor and trauma. *BMC Medical Genetics* **18**:21.
- Marzi, S. J., Sugden, K., Arseneault, L., Belsky, D. W., Burrage, J., Corcoran, D. L., ... Caspi, A. (2018) Analysis of DNA Methylation in Young People: Limited Evidence for an Association Between Victimization Stress and Epigenetic Variation in Blood. *AJP* **175**:517–529.
- Merrill, S. M., Moore, S. R., Gladish, N., Giesbrecht, G. F., Dewey, D., Konwar, C., ... Letourneau, N. L. (2021) Paternal adverse childhood experiences: Associations with infant DNA methylation. *Developmental Psychobiology* **63**:e22174.
- Mitjans, M., Seidel, J., Begemann, M., Bockhop, F., Moya-Higueras, J., Bansal, V., ... Ehrenreich, H. (2019) Violent aggression predicted by multiple pre-adult environmental hits. *Mol Psychiatry* **24**:1549–1564.
- Non, A. L. (2021) Social Epigenomics: Are we at an Impasse? *Epigenomics* **13**:1747–1759.
- Parade, S. H., Lindsay, H., Daniels, T. E., Stroud, L. R., Nugent, N. R. & Tyrka, A. R. (2021) A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: Candidate gene and epigenome-wide approaches. *Translational Psychiatry* **11**.

- Rubens, M., Bruenig, D., Adams, J. A. M., Suresh, S. M., Sathyanarayanan, A., Haslam, D., ... Mehta, D. (2023) Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **147**:105079.
- Thumfart, K. M., Jawaid, A., Bright, K., Flachsmann, M. & Mansuy, I. M. (2022) Epigenetics of childhood trauma: Long term sequelae and potential for treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **132**:1049–1066.
- Tollefsbol, T. O. (2023) Epigenetics Overview. Teoksessa T. O. Tollefsbol (Toim.), *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics* (3rd ed., s. 3–8). London: Elsevier Inc.
- Tuulari, J. J., Bourgerie, M., Iversen, J., Koefoed, T. G., Ahonen, A., Ahmedani, A., ... Kotaja, N. (2025) Exposure to childhood maltreatment is associated with specific epigenetic patterns in sperm. *Mol Psychiatry* **30**:2635–2644.
- Vilkka, H. (2023) *Kirjallisuuskatsaus metodina, opinnäytetyön osana ja tekstilajina*. Helsinki: Art House.
- WHO (2022) *Responding to Child Maltreatment: A Clinical Handbook for Health Professionals*. (1st ed). Geneva: World Health Organization.
- Ying, Z. & Chen, T. (2023) Mechanisms of DNA Methylation and Demethylation During Mammalian Development. Teoksessa T. O. Tollefsbol (Toim.), *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics* (3rd ed., s. 11–26). London: Elsevier Inc.