

Dioksiinin ja sen kaltaisten aineiden toksiset vaikutukset kehittyvään hampaaseen

Dioksiinit ja niiden kaltaiset aineet ovat laajalle levinneitä ympäristömyrkkyyä, joista myrkyllisin on koko yhdisteryhmän malliyhdisteenä tunnettu 2,3,7,8-tetraklooridibentso-*p*-dioksiini (TCDD). Eläimissä ne aiheuttavat mm. syöpää ja kehityshäiriöitä, mutta käsitykset niiden vaikutuksista ihmiseen vaihtelevat. TCDD:tä pidetään myös ihmiselle syöpävaarallisena. Hammas on altis TCDD:n vaikutuksille alkaen varhaisimmista kehitysvaiheista aina kovakudosten mineralisoitumiseen. Aineen toksisten vaikutusten ajatellaan välittyvän dioksiinireseptorin kautta, mutta sen vaikutukset hampaaseen edellyttävät myös toimivaa epidermaalisen kasvutekijän reseptoria. Eläinkokeiden tulokset tukevat ihmisen pysyvien hampaiden kehityshäiriöiden ja varhaislapsuuden voimakkaan dioksiinialtistuksen välistä yhteyttä. Suomessa nykyisin esiintyvillä pitoisuuksilla hampaiden kehityksen häiriintyminen dioksiinien vaikutuksesta ei ole todennäköistä.

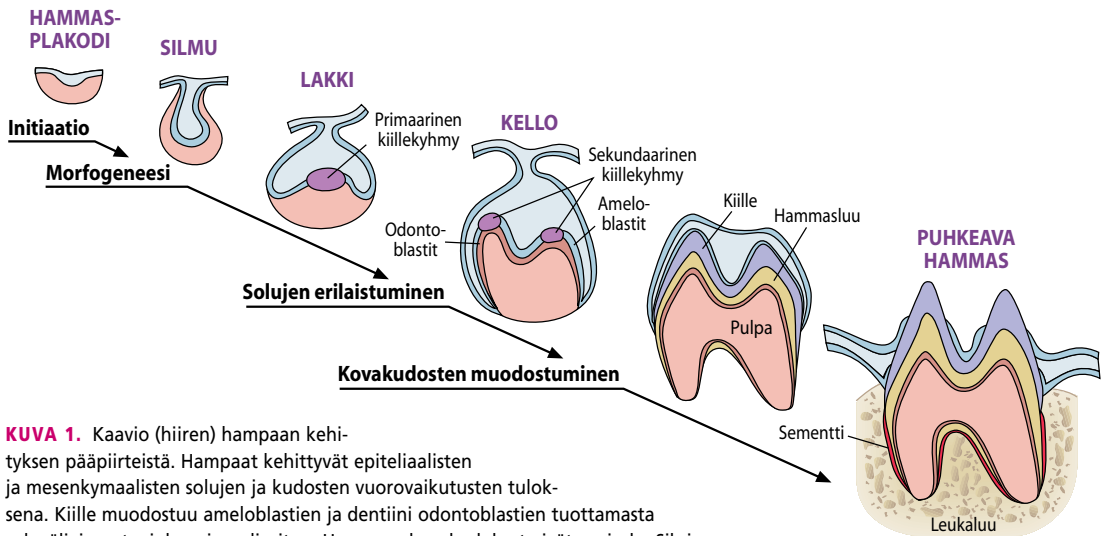
Kehittyvä hammas (kuva 1) on altis geneettisille ja ympäristötekijöiden haitallisille vaikutuksille. Koska hampaan kovakudokset eivät uusiudu, kehityksen häiriintymisen jäljet ovat pysyviä. Ihmisen hampaiden kehityksen aikataulu tunnetaan tarkasti. Vaurion sijainnista voidaan päätellä sen syntymisajankohta mutta ei useinkaan syytä. Dioksiinit ja niiden sukulaisaineet voivat häiritä ihmisen hampaiden kehitystä (kuva 2). Myrkyllisin dioksiiniyhdiste 2,3,7,8-tetraklooridibentso-*p*-dioksiini (TCDD) häiritsee myös eläinkokeissa hampaiden ja muiden epiteelin ja mesenkyymien interaktioiden vaikutuksesta muodostuvien elinten kehitystä, esimerkiksi kitalaen, sylkirauhasten, rintarauhasen ja prostatan.

Kuvaamme seuraavassa dioksiinien (polyklooratut dibentso-*p*-dioksiinit ja polykloora-

tut dibentsofuraanit, PCDD/PCDF-yhdisteet), niiden kaltaisten polykloorattujen bifenyyliden (PCB-yhdisteet) ja halogenoitumattomien polyyklystien aromaattisten hiilivetyjen (PAH-yhdisteet) vaikutuksia kehittyviin hampaisiin ja esitämmme kokeellisten tutkimusten tulosten valossa niiden mahdollisia vaikutusmekanismeja.

Aromaattiset hiilivedyt

Aromaattiset hiilivedyt ovat hiilen ja vedyn kemiallisia yhdisteitä, joita syntyy orgaanisen aineen epätäydellisessä palamisessa. Ryhmän perusyhdiste bentseeni on karsinogeeninen. PAH-yhdisteissä vähintään kahta bentseeniren-gasta yhdistävät hiiliatomien väliset sidokset. Klooratuissa aromaattisissa hiilivedyissä, kuten dioksiineissa ja PCB-yhdisteissä, bentseeniren-



KUVA 1. Kaavio (hiiren) hampaan kehityksen pääpiirteistä. Hampaat kehittyvät epiteelialisten ja mesenkymaalisten solujen ja kudosten vuorovaikutusten tuloksena. Kiille muodostuu ameloblastien ja dentiini odontoblastien tuottamasta soluväliaineesta, joka mineralisoituu. Hampaan kovakudokset eivät uusiudu. Siksi hammassolujen toiminnan vakavan häiriintymisen jäljet niissä ovat pysyviä.

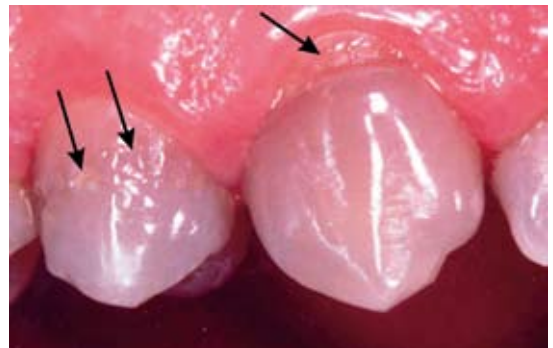
kaiden vetyatomeja on korvautunut klooriatomeilla. PCDD-yhdisteissä kahden bentseenirenkaan välissä on kaksi happiatomisiltaa ja PCDF-yhdisteissä yksi. Dioksiinien, niiden kaltaisten planaarisien PCB-yhdisteiden ja PAH-yhdisteiden vaikutuksia välittää aryyliliilivetyreseptori (AhR/dioksiinireseptori) (Marlowe ja Puga 2005) (kuva 3). Yhteistä näille yhdisteille ovat lisäksi kemiallinen ja biologinen pysyvyys, rasvaliukoisuus ja kertyminen ravintoketjuun.

Dioksiineja syntyy mm. teollisissa prosesseissa ja yhdyskuntajätteen poltossa. Ihminen altistuu niille pääasiassa ravintoteitse. Suomessa merkittävin dioksiinilähde on Itämeressä kasvanut rasvainen kala, kuten lohi ja silakka (Vartiainen ym. 2001). Dioksiinit läpäisevät istukan ja erittyvät äidinmaitoon. Pitkän imetyksen aikana äidin dioksiinikertymästä voi siirtyä lapseen jopa 25 %. Imeväisiä pidetään edelleen altistumisen riskiryhmänä, joskin äidinmaidon dioksiinipitoisuudet ovat ainakin Euroopassa pienentyneet selvästi 1970-luvulta lähtien. Suomessa vuotuinen pienenemä oli 5 % aikavälillä 1987–2000 (Kiviranta 2005). Kymmenen viime vuoden aikana dioksiinien saanti ravinnosta on vähentynyt puoleen.

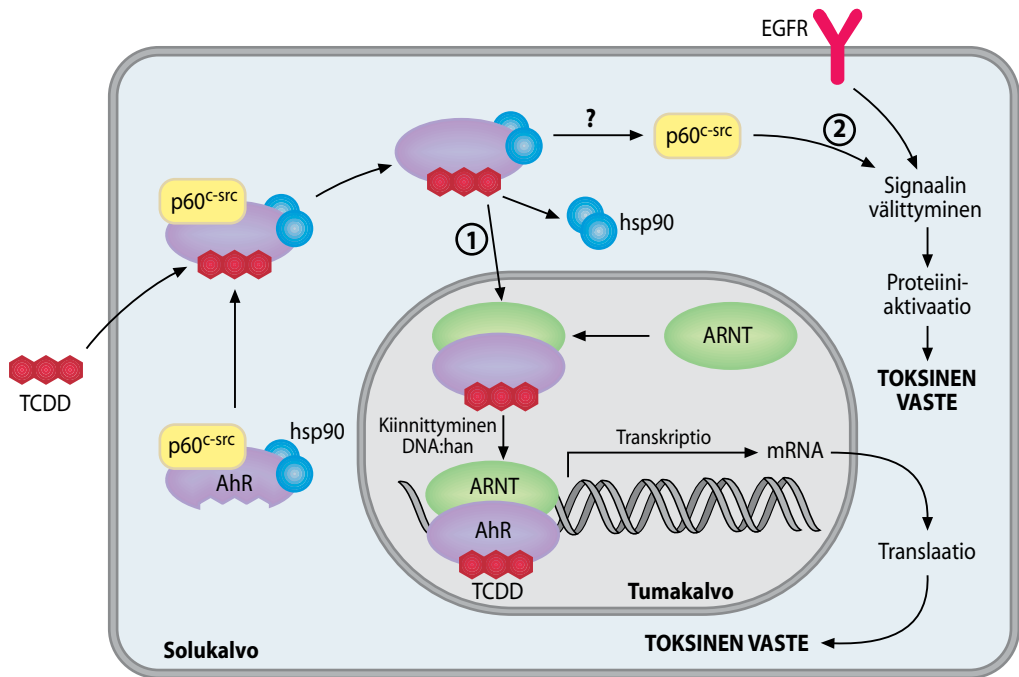
PCB-yhdisteitä tunnetaan yli 200. Kaupallisia seoksia on valmistettu laajalti 1950-luvulta alkaen, ja 1970-luvulle asti niitä käytettiin esimerkiksi sähkölaiteissa, muovien pehmittiminä ja

rakennusteollisuudessa. Useimmissa teollisuusmaissa, myös Suomessa, niiden valmistus kieltettiin 1970- ja 1980-luvuilla. Luonnossa niitä esiintyy edelleen runsaasti. Erityisen ongelmallisia PCB-yhdisteet ovat siksi, että niiden palaessa matalissa lämpötiloissa syntyy dioksiineja. Valmistuksen lopettaminen ja päästörajoitukset ovat kuitenkin pienentäneet huomattavasti ympäristön PCB- ja dioksiinipitoisuuksia (Kiviranta 2005).

PAH-yhdisteitä syntyy luonnossa metsäpaloissa ja tulivuorenpurkauksissa. Niitä on pakokaa-



KUVA 2. Kiilteen hypoplasia kulmahampaassa ja ensimmäisessä välihampaassa (nuolet) henkilöllä, joka altistui nelivuotiaana dioksiinille Seveson onnettomuudessa. Seerumin lipidin dioksiinipitoisuus oli onnettomuuden jälkeen 700 pg/g. Altistumisajankohta täsmää hampaiden kehitysaikataulun kanssa (Alaluusua ym. 2004).



KUVA 3. Kaavio dioksiinin (TCDD) toksisuuden tietyistä välitysmekanismeista. Reitti 1 kuvaa välittymistä AhR-ARNT-proteiinitietä. AhR eli dioksiinireseptori on solunsisäinen transkriptiotekijä, joka TCDD:hen sitouduttuaan aktivoituu ja muodostaa dimeerin toisen transkriptiotekijän ARNT-proteiinin (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) kanssa. Kompleksi siirtyy tumaan ja kiinnittyy DNA:han. Reitissä 2 esitetään eräs mahdollinen

vaihtoehtoinen tai rinnakkainen mekanismi: p60^{c-src}-kinaasin irtoaminen AhR:sta ligandin (TCDD) sitoutumisen seurauksena käynnistää monivaiheisen mekanismin, joka johtaa proteiiniaktivaatioon ja toksiseen vasteeseen. Tämä mekanismi liittyy todennäköisesti TCDD:n toksisuuden välittymiseen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) kautta hiiren sikiön hammasviljelmässä (Partanen ym. 1998). hsp 90 = lämpöshokkiproteiini 90.

suissa, teollisuuden savukaasuissa, grillatussa ruoassa ja runsaasti myös tupakansavussa.

Dioksiinin ja sen kaltaisten aineiden yleiset terveysvaikutukset

Dioksiineilla sekä PCB- ja PAH-yhdisteillä on moninaisia haittavaikutuksia eläimiin. Myrkyllisimmät niistä ovat monelle eläinlajille akuutisti toksisia. Ne edistävät syövän kehittymistä ja heikentävät vastustuskykyä. Dioksiinit ja niiden kaltaiset PCB-yhdisteet häiritsevät hormonitasapainoa, sukupuolielinten kehitystä ja lisääntymistä, ja niillä on myös teratogeenisiä vaikutuksia (Birnbaum ja Tuomisto 2000, U.S. Environmental Protection Agency 2006). Myrkyllisimmät PAH-yhdisteet ovat eläimille genotoksisia.

Tietämys dioksiinien sekä PCB- ja PAH-yhdisteiden vaikutuksista ihmiseen perustuu paljolti

onnettomuuksiin ja työperäiseen altistukseen (Schechter ym. 2006). Vietnamin sodassa »oranssina aineena» tunnetulle kasvimyrkylle altistuneet saivat tavallista enemmän epämuodostuneita lapsia (Vuori 2006). Myrkyin valmistuksessa tiedetään syntyvän dioksiineja. Voimakkaan dioksiinialtistuksen kiistaton oire on klooriakne, ihosairaus, jota on esiintynyt mm. onnettomuuksissa altistuneilla ja jonka tunnetuin uhri lienee Ukrainan presidentti Viktor Juštšenko. Havainnot onnettomuuksissa TCDD:lle tai PCB- ja PCDF-yhdisteille altistuneiden lasten sukupuolijakauman poikkeavuudesta ovat riskiäitaisia. Dioksiinien on esitetty aiheuttavan lasten kehityksen viivästyistä, neuromotorisia ongelmia sekä suun ja kasvojen halkioita (ten Tusscher ym. 2000, ten Tusscher ja Koppe 2004). PCB-yhdisteiden on epäilty vaikuttavan haitallisesti keskushermoston kehitykseen ja häi-

ritsevän hormonitoimintaa (U.S. Environmental Protection Agency 2006). PAH-yhdisteille työssä altistuneilla on esiintynyt enemmän keuhko-, iho- ja virtsarakkosyöpää kuin muulla väestöllä, ja monet näistä aineista luokitellaan syöpävaarallisiksi (Boström ym. 2002). Suomen työturvallisuuslainsäädännön mukaan kaikki PAH-yhdisteet ovat syöpävaarallisia; dioksiineista syöpää aiheuttavana pidetään vain TCDD:tä.

Dioksiinit sekä PCB- ja PAH-yhdisteet esiintyvät harvoin yksinään, ja eri yhdisteiden toksisuus vaihtelee suuresti. Riskin arvioinnin helpottamiseksi dioksiinien ja niiden kaltaisten PCB-yhdisteiden myrkyllisyys on tapana ilmaista toksisuusekvivalenssikertoimen avulla: yksittäisen yhdisteen analyysitulokset ilmaistaan yhtenä TEQ-yksikkönä (TCDD toxic equivalent quantity). Tämä saadaan laskemalla yhteen ryhmän kaikkien toksisten yhdisteiden pitoisuusarvot, jotka on saatu laimentamalla mitattu pitoisuus kunkin yhdisteen toksisuuskertoimella. Tämä taas on arvio yhdisteen toksisuudesta TCDD:hen verrattuna.

Kehittyvä hammas dioksiinin toksisten vaikutusten elinmallina

TCDD häiritsee hampaiden kehitystä eri eläinlajeilla. Annoksen ohella vaikutukset ovat riippuvaisia lajista sekä hampaan kehitysvaiheesta ja tyypistä. Rotan ja hiiren poskihampaat (molaarit), joiden kovakudokset eivät muodostuttuaan korvaudu, ovat rinnastettavissa kehityksellisesti ja rakenteeltaan ihmisen hampaisiin. Niiden kehityksen jatkumisen kriittinen ajankohta vaihtelee initiaatiosta silmuvaiheeseen (kuva 1). Altistus morfogeneesiin myöhemmissä vaiheissa on johtanut hampaiden pienenemiseen ja purupinnan nystermien (kuspien) mataluuteen (Partanen ym. 1998 ja 2004, Kattainen ym. 2001, Lukinmaa ym. 2001, Miettinen ym. 2002). Jo kerta-annos (30 ng/kg) rottaemolle 15:nä raskauspäivänä voi häiritä sikiöiden hampaiden kehitystä (Kattainen ym. 2001) ja lisätä poikasten hampaiden kariotomisalttiutta aikuisiässä (Miettinen ym. 2006). TCDD:n on havaittu häiritsevän rotan ja hiiren hammassolujen erilaistumista ja kovakudosten muodostumista ja mi-

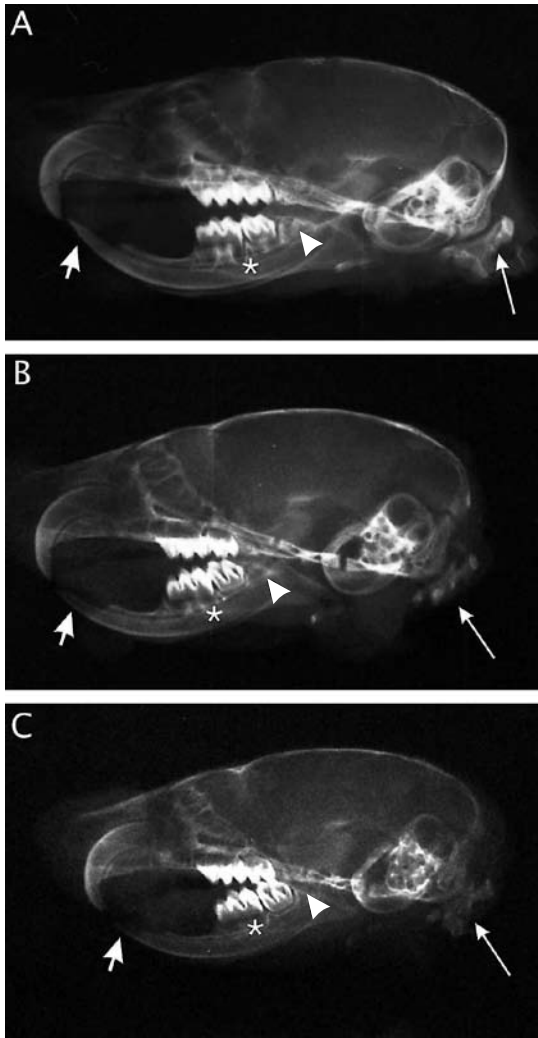
neralisaatiota ja pysäyttävän juurten kehityksen (Partanen ym. 1998, Lukinmaa ym. 2001, Gao ym. 2004) (kuva 4). Kiilleatriksia, jonka haajoaminen on kiilteen normaalin mineralisaation edellytys, on todettu säilyvän emon maidon välityksellä altistettujen rottien puhjenneissa molareissa (Gao ym. 2004). Toksisen PAH-yhdisteen 7,12-dimetyyli-bentso[*a*]antraseenin (DMBA) vaikutukset hiiren viljellyn hampaanaiheen kokoon, hammassolujen erilaistumiseen ja mineralisaatioon ovat vastaavanlaisia (Peltonen ym. 2006).

Aikuisten rottien voimakas altistaminen TCDD:lle johti Alaluusuan ym. (1993) tutkimuksessa jatkuvasti puhkeavien etuhampaiden odontoblastien ja pulpan fibroblastien kuolemaan, dentiinin muodostumisen ennenaikaiseen päättymiseen ja pulpaperforaatioon. Hampaat olivat harmaat ja laikukkaat. Kallo oli normaalia pienempi ja sen mineralisaatio oli häiriintynyt. Vaikutukset kohdistuvat myös ameloblasteihin (Kiukkonen ym. 2002). Emon maidon kautta altistettujen rottien etuhampaissa on näkynyt histologisia muutoksia jo ennen niiden puhkeamista suuhun (Lukinmaa ym. 2001).

Ravinnon välityksellä altistettujen reesusapinoiden ameloblastit muuttuivat McNulty'n (1986) tutkimuksessa levyepiteelin kaltaiseksi ja kiilteen muodostus häiriintyi. Pienimmän TCDD-annoksen, joka aiheuttaa apinoilla hampaiden puuttumista ja mineralisaatiohäiriöitä, on päätelty olevan 30–300 ng/kg (Yasuda ym. 2005).

Dioksiinin ja sen kaltaisten aineiden toksinen vaikutus ihmisen kehittyviin hampaisiin

Voimakas altistuminen. Italiassa Seveson seudulla räjähti v. 1976 kemiantehdas. Ympäristöön levisi nykyarvion mukaan yli 1,5 kg TCDD:tä, jolle altistui tuhansia ihmisiä. Ihmiset saivat akuutteja oireita ja paljon villieläimiä kuoli. Altistuminen lapsuusiässä lisäsi hampaiden kehityshäiriöitä (Alaluusua ym. 2004). Alle viisivuotiaana altistuneista 42 %:lla ja onnettomuusalueen ulkopuolella asuneista 26 %:lla todettiin kiillemuutoksia pysyvissä hampaissa (kuva 2). Altistuneilla oli myös jäänyt useam-



KUVA 4. Lateraaliröntgenkuvat 22 päivän ikäisten rotanpoikasten kallosta ja hampaista (Lukinmaa ym. 2001). A) Verrokki. B) Emo on saanut kerta-annoksena dioksiinia (TCDD) 50 µg/kg, ja poikanen on altistunut sille emon maidon välityksellä ensimmäisestä elinpäivästä lähtien. C) Samanlainen altistus emon saatua TCDD:tä 1 000 µg/kg. TCDD estää kolmannen poskihampaan kehittymisen (nuolenpää), pysäyttää poskihampaiden juurten kehityksen (tähti), pienentää etuhammasta (paksu nuoli) sekä kallon ja kaulan nikamien kokoa ja vähentää niiden mineralisaatiota (pitkä nuoli).

min hampaita kehittymättä. Tutkituilla lapsilla seerumin lipidin dioksiinipitoisuudet vaihtelivat välillä 23–26 000 pg/g (Mocarelli ym. 1988). Hampaiden puuttuminen ja kiillemuutokset olivat yhteydessä altistumisen voimakkuuteen.

Fukuokassa Japanissa tapahtui 1968 onnettomuus, jossa riisiöljyyn joutui valmistuksen yhteydessä PCB-yhdistettä. Se sisälsi epäpuhtautena PCDF-yhdistettä, josta pääosa vaikutuksista aiheutui (Kashimoto ja Miyata 1987). Altistuneita oli noin 1200. PCB:n ja PCDF:n saannin arvioitiin olleen noin 100 000-kertainen muuhun väestöön verrattuna. Samanlainen onnettomuus sattui Taiwanissa kymmenen vuotta myöhemmin. Noin 2000 ihmistä altistui PCB- ja PCDF-yhdisteille; annokset olivat samanveroiset kuin Fukuokassa. Japanin ja Taiwanin onnettomuudet tunnetaan nimillä Yusho ja Yu-Cheng (öljysairaus).

Näiden onnettomuuksien jälkeen todettiin raskausaikana altistuneiden naisten lapsilla yleisten terveysongelmien – mm. pienen syntymäpainon ja klooriaknen – lisäksi erilaisia suun alueen ja hampaiston muutoksia (Rogan ym. 1988, Wang ym. 2003), kuten ikenien turvotusta, pigmentaatiota ja liikakasvua. Maitohampaissa todettiin ilmeisestikin sikiöaikaisen altistuksen seurauksena runsaasti kariesta ja lohkeamia. Wang ym. (2003) totesivat, että 26 %:lta »Yu-Cheng-lapsista» puuttui ainakin yksi pysyvä hammas. Verrokeista vain 3 %:lla oli hammaspuutoksia. Äidin seerumin PCB-pitoisuudella ja neonataalihampailla, hampaiden synnynnäisellä puuttumisella, fuusioilla, mikrodontialla, kiillehypoplasioilla ja hampaiden puhkeamisongelmilla oli yhteys. Myös imetyksen pituuden sekä lapsen seerumin lipidin PCB- ja dioksiinipitoisuuksien ja nataalihampaiden ja muidenkin hampaiden kehityshäiriöiden välillä vallitsi annos-vastesuhde. Nataalihammas tavattiin 10 %:lla lapsista. Normaaliolosuhteissa noin joka 1000.–1500. lapsi syntyy hammas suussa. Vuosina 1997–2000 syntyneillä suomalaislapsilla nataali- ja neonataalihampaiden esiintyvyys oli 1:1013 (Alaluusua ym. 2002). Koska »hammasvauvojen» äitien istukkanäytteiden PCB- ja dioksiinipitoisuudet eivät poikenneet verrokki-vauvojen äitien näytteiden pitoisuuksista, hampaat eivät liittyneet altistumiseen ympäristön PCB-yhdisteille tai dioksiineille.

Sloveniassa tapahtui 1970-luvulla PCB-päästö, jossa sähköteknisen tuotantolaitoksen jätteet päästettiin ympäröivälle maatalousalueelle.

Alueen lapsista 71 %:lla ja sen ulkopuolella asu-
neista 49,5 %:lla todettiin kiillemuutoksia pysy-
vissä hampaissa (Jan ja Vrbič 2000).

Altistuminen nykyisille pitoisuuksille. Ham-
maskiilteen kehityshäiriöt ovat verraten yleisiä.
Ne voivat olla ensi sijassa geneettisiä tai ympä-
ristötekijöiden aiheuttamia. Viimeisten 15 vu-
oden aikana on kiinnitetty yhä enemmän hu-
miota pysyvien ensimmäisten molaarien – nk.
kuutosten – ja etuhampaiden tuntemattomasta
syystä aiheutuviin mineralisaatiohäiriöihin. Nii-
den esiintyvyys vaihtelee välillä 6–19 %, ja Poh-
joismaissa se on suurempi kuin muualla Euroo-
passa. Esteettisen haitan ohella ne lisäävät oleel-
lisesti hammashoidon tarvetta.

Kuutokset alkavat kehittyä neljännellä raskaus-
kuukaudella. Niiden kruunujen mineralisaatio
alkaa ennen syntymää ja jatkuu parin ensimmäi-
sen ikävuoden ajan. Äidinmaito on imeväisen
merkittävin dioksiinilähde (Päpke 1998). Yhteis-
työssä Kansanterveyslaitoksen (Kuopio) tutkijoi-
den kanssa osoitimme, että 102:n vuonna 1987
syntyneen suomalaislapsen äidinmaidon (ja istu-
kan) kautta saatu PCDD/PCDF-altistus oli yhtey-
dessä lapsen kuutosten ja etuhampaiden minera-
lisaatiohäiriöihin (Alaluusua ym. 1999). Äitien
maidon dioksiinipitoisuus oli määritetty WHO/
EURO:n koordinoimassa seurantatutkimukses-
sa (Vartiainen ym. 1997). Maidosta mitattiin
17 toksisimman PCDD/PCDF-yhdisteen ja 33
PCB-yhdisteen pitoisuudet. PCDD/PCDF-pitoi-
suus vaihteli välillä 3,8–99,4 pg TEQ / g maito-
rasvaa ja PCDD/PCDF- ja PCB-pitoisuuksien
summa välillä 7,7–258 pg TEQ / g maitorasvaa.
Kokonaisaltistus laskettiin imetyksen pituude-
sta (keskimäärin 10,5 kuukautta) ja yhdisteiden
pitoisuuksista maidossa. Mineralisaatiohäiriöitä
löytyi 17 %:lta lapsista, useammin ja vaikeam-
paa suuremmille dioksiinimäärille altistuneil-
ta. Niiden ja PCB-altistuksen yhteys oli heikko.
Vuosina 1995–99 syntyneiden suomalaislasten
hampaiden mineralisaatiohäiriöiden ja istukka-
tai äidinmaitovälitteisen dioksiinialtistuksen vä-
lillä emme enää todenneet yhteyttä. Tämä seli-
tynee sillä, että äidinmaidon dioksiinipitoisuudet
ovat selvästi pienentyneet viime vuosikymmeni-
nä (Laisi ym., julkaisematon havainto).

Dioksiinin ja sen kaltaisten aineiden toksisten vaikutusten mekanismit

AhR dioksiinivaikutusten välittäjänä. Dioksiin-
ien sekä PCB- ja PAH-yhdisteiden vaikutusten
välittäjänä pidetään dioksiinireseptoria. Se on
transkriptiotekijä, joka aktivoituu ulkoisen li-
gandin (dioksiiniyhdisteen) sitouduttua siihen ja
käynnistää mm. tapahtumaketjun, joka johtaa
vierasaineita metaboloivien entsyymien geenien
transkriptioon (kuva 3). Reseptorilla on kui-
tenkin myös huonommin tunnettuja, ulkoisesta
ligandista riippumattomia, ilmeisen elintärkei-
tä tehtäviä. Molekyylejä, joilla olisi suuri fy-
siologinen taipumus sitoutua tähän reseptoriin,
ei tunneta. Reseptori aktivoi esimerkiksi mito-
geenien aktivoimia proteiinikinaasikaskadeja ja
säätelee osaltaan solusykliä ja apoptoosia (Carl-
son ja Perdew 2002, Marlowe ja Puga 2005).
Nisäkkäiden normaali kehitys ja TCDD:n ter-
atogeeniset vaikutukset edellyttävät toimivaa
dioksiinireseptoria. Sen ligandien vaikutusten ja
ulkoisesta ligandista riippumattomien vaikutus-
ten kytkeytyminen toisiinsa on ilmeinen, mutta
mekanismit tunnetaan huonosti (Marlowe ja
Puga 2005).

AhR:n ja ARNT-proteiinin lähetti-RNA:n tai
proteiinin ilmentyminen hiiren hammasviljelmäs-
sä jo TCDD:lle alttiissa silmuvaiheessa (Sahlberg
ym. 2002) (kuva 1) viittaa TCDD:n hammas-
vaikutusten välittymiseen AhR-teitse. AhR:n
geneettinen muuntelu (Pohjanvirta ym. 1998),
johon rottakannan resistenssi TCDD:n akuutille
toksisuudelle (Tuomisto ym. 1999) ja esimerkik-
si luuvaikutuksille (Miettinen ym. 2005) liittyy,
ei näytä vaikuttavan sen hammastoksisuuteen
(Kattainen ym. 2001, Kiukkonen ym. 2002).
Toisaalta TCDD:n aiheuttama kitalakihalkio,
hydronefroosi ja molaarien puuttuminen hiire-
ssä liittyvät muuhun kuin Ahr-geenin muuntelus-
ta johtuvaan geneettiseen alttiuteen (Keller ym.
2006, Thomae ym. 2006).

**Epidermaalisen kasvutekijän reseptori diok-
siinivaikutusten välittäjänä.** TCDD:llä ja epi-
dermaalaisella kasvutekijällä (EGF) on saman-
laisia vaikutuksia vastasyntyneeseen hiireen. Ne
nopeuttavat silmien avautumista ja etuhampai-
den puhkeamista ja hidastavat karvankasvua.

EGF-reseptori (EGFR) on HER/ErbB-tyrosiini-kinaasien geeniperheeseen kuuluva, solukalvon läpäisevä molekyyli, jonka perustehtävä on edistää solujen lisääntymistä. Signaalinkulun käynnistymiselle on oleellista reseptorin solunsisäisen osan tyrosiini-kinaasientsyymien aktivoituminen. EGFR toimii kuitenkin osana erilaisia signaalikaskadeja (Yarden ja Sliwkowski 2001), ja monet muutkin tekijät kuin spesifisen ligandin sitoutuminen voivat aktivoida sitä. TCDD ei sitoudu EGFR:ään (Madhukar ym. 1988), mutta se voi muuntaa EGFR:n signaalintia. TCDD:n toksinen vaikutus hiiren viljeltyyn hampaanaiheeseen edellyttää ainakin Egfr-geenin toisen alleelin ilmentymistä, mikä viittaa EGFR:n stimulaatioon AhR:n aktivoitumisen seurauksena (Partanen ym. 1998) (kuva 3). Koska TCDD:n morfologisten vaikutusten kohdesolut eivät välttämättä ilmennä EGFR:ää, vaikutuksia muuntavat ilmeisestikin hampaan varhaiskehitykselle oleelliset epiteelin ja mesenkyymien interaktiot (Jernvall ja Thesleff 2000).

Apoptoosin aikaistuminen. TCDD indusoi erilaisia apoptoosiin liittyviä geenejä (Zeytun ym. 2002). Partanen ym. (2004) totesivat, että hiiren sikiön viljellyn hampaan kehityksen pysähtymistä edelsi kiille-elintä ja suuontelon limakalvon kerrostunutta levyepiteeliä yhdistävän solujuosteeseen ennen aikainen apoptoosi ja tuhoutuminen. Kusprien mataluus johtui kiille-elimen väliaikaisten signaalintikeskusten – sekundaaristen kiillenystyjen – solujen varhaisesta apoptoosista. Solujen proliferaatiota TCDD ei vähentänyt suoranaisesti. TCDD:n vaikutukset hiiren molaarin varhaiskehitykseen näyttävätkin liittyvän epiteliaalisen kiille-elimen solujen apoptoosin aikaistumisesta ja lisääntymisestä.

Muita mahdollisia mekanismeja. Soluviljelmien altistaminen TCDD:lle ja PAH-yhdistebentso[a]pyreenille johtaa solunsisäisen kalsiumpitoi-

suuden suurenemiseen ja kalsiumin siirtymiseen solunulkoiseen tilaan (Marlowe ja Puga 2005). Paradoksaalisesti TCDD ja DMBA kuitenkin estävät tai hidastavat rotan hampaiden ja kallon mineralisaatiota (Lukinmaa ym. 2001) (kuva 4). Dentiinin mineralisoitumisen avainmolekyyliä on dentiinin sialofosfoproteiini (DSPP), joka jakautuu translaation jälkeen sialoproteiini- ja fosfoproteiini-osaan. Kiukkosen (2006) tutkimuksessa TCDD vähensi spesifisesti Dspp-geenin ilmentymistä hiiren sikiön viljeltyjen hampaiden odontoblasteissa. Tämä voisi selittää rotan dentiinin mineralisaation viivästymistä TCDD:n vaikutuksesta (Gao ym. 2004).

Hornung ym. (1999) totesivat, että kalansikiöiden verisuoniston vaurioituminen ja verenkierron huonontuminen TCDD:n vaikutuksesta johtivat myös leukojen kehityshäiriöihin ja hampaiden puuttumiseen. AhR:n puuttuminen estää verisuonten kehitystä, ja sen stimulaatiolla on päinvastainen vaikutus (Walisser ym. 2004). DMBA:n tiedetään edistävän verisuonten kehitystä, ja se stimuloi myös hiiren hammasviljelmässä hammaspapillan verisuonten proliferoitumista (Peltonen ym. 2006). Rakenteellisesti poikkeavien suonten mahdollinen vajaatoiminta ei kuitenkaan selitä viljeltyjen hampaiden kehityksen häiriintymistä DMBA:n vaikutuksesta, koska ne saavat ravintonsa muuta kuin verisuonitietä.

YDINASIAT

- **Dioksiinit ja niiden kaltaiset aineet voivat aiheuttaa ihmisen hampaiden kehityshäiriöitä altistumisen voimakkuuden ja ajankohdan mukaan.**
- **Äidinmaidon dioksiinit ovat voineet Suomessakin myötävaikuttaa lasten pysyvien hampaiden mineralisaation häiriintymiseen, mutta nykypitoisuuksilla tämä on epätodennäköistä.**
- **Emon maidon kautta altistettujen rottien puhjenneissa hampaissa on todettu kiillematriksin vajavaista hajoamista. Sama mekanismi voi selittää lasten hammaskiilteen mineralisaation häiriintymisen voimakkaan dioksiinialtistuksen jälkeen.**

AhR edistää solusykliä, ja sen ulkoiset ligandit, kuten TCDD, estävät tai hidastavat sitä normaalisti jakautuvissa soluissa (Marlowe ja Puga 2005). AhR:n aktivoituminen ligandin sitoutumisen vaikutuksesta aktivoi solusyklin säätelyyn liittyviä transkriptiotekijöitä. Joillakin niistä, esimerkiksi NF- κ B:llä (nuclear factor κ B), HIF1 α :lla (hypoxia inducible factor 1 α) ja tietyillä retinoblastoomaproteiineilla tiedetään olevan tehtäviä myös hampaan kehityksessä. c-src-kinaasin (p60^{c-src}) ilmentyminen on hiiren hampaiden normaalin kehityksen edellytys (Tiffey ym. 1999). AhR:n ligandit voivat kuitenkin mm. vapauttamalla c-src:n myötävaikuttaa myös tyrosiinikinaasien ja EGFR:n aktivoitumiseen (kuva 3) ja häiritä näin hampaan kehitystä. TCDD:n toksinen, AhR-välitteinen vaikutus rotan ja hiiren kehittyviin hampaisiin näyttääkin voivan edetä erilaisia, toistaiseksi hypoteettisia signaalinkulkuteitä.

Lopuksi

Ihmistä koskevat havainnot ja eläinkokeiden tulokset osoittavat, että kehittyvät hampaat ovat alttiita dioksiinin ja sen sukulaisaineiden toksisille vaikutuksille. Lasten altistuminen diok-

siineille äidinmaidon välityksellä ei Suomessa nykyisin esiintyvillä pitoisuuksilla näytä enää aiheuttavan hampaiden mineralisaatiohäiriöitä. Tämä selittyy sillä, että äidinmaidon dioksiinipitoisuudet ovat pienentyneet. Voimakas altistuminen voi kuitenkin aiheuttaa hampaiden kehityshäiriöitä. Dioksiinien yhteisvaikutukset hampaiden kehityshäiriöitä aiheuttavien muiden aineiden kanssa ovat myös mahdollisia.

Kokeellisissa tutkimuksissa dioksiinialtistuksen vaikutukset hampaan kehitykseen riippuvat annoksen ohella hampaan kehitysvaiheesta. Dioksiinien sitoutuminen dioksiinireseptoriin todennäköisesti aktivoi ja muuntaa hampaan kehitykselle oleellisia solujen signaalinkulkuteitä. Molekulaariset mekanismit, joilla dioksiinit ja niiden sukulaisaineet vaikuttavat hampaisiin, ovat toistaiseksi paljolti spekulatiivisia. Niiden selvittäminen voi edistää kyseisten yhdisteiden kehityksellisen toksisuuden yleisempääkin ymmärtämistä. Kokeellisten tutkimusten tulosten soveltamisessa ihmiseen tulee kuitenkin noudattaa varovaisuutta.

* * *

Kiitämme professori Terttu Vartiasta arvokkaista kommentista käsitteilytoimintaan.

Kirjallisuutta

- Alaluusua S, Calderara P, Gerthoux PM, ym. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect* 2004;112:1313-8.
- Alaluusua S, Kiviranta H, Leppäniemi A, ym. Natal and neonatal teeth in relation to environmental toxicants. *Pediatr Res* 2002;52:652-5.
- Alaluusua S, Lukinmaa P-L, Pohjanvirta R, Unkila M, Tuomisto J. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin leads to defective dentin formation and pulpal perforation in rat incisor tooth. *Toxicology* 1993;81:1-13.
- Alaluusua S, Lukinmaa P-L, Tuomisto J, Vartiainen T. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. *Lancet* 1999;353:206.
- Birnbaum LS, Tuomisto J. Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. *Food Addit Contam* 2000;17:275-88.
- Boström CE, Gerde P, Hanberg A, ym. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 3:451-88.
- Carlson D, Perdew G. A dynamic role for the Ah receptor in cell signaling? Insights from a diverse group of Ah receptor interacting proteins. *J Biochem Mol Toxicol* 2002;16:317-25.
- Gao Y, Sahlberg C, Alaluusua S, Pohjanvirta R, Tuomisto J, Lukinmaa P-L. Lactational exposure of rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin interferes with enamel maturation and retards dentin mineralization. *J Dent Res* 2004;83:139-44.
- Hornung MW, Spitsbergen JM, Peterson RE. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters cardiovascular and craniofacial development and function in sac fry of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxicol Sci* 1999;47:40-51.
- Jan J, Vrbíř V. Polychlorinated biphenyls cause developmental enamel defects in children. *Caries Res* 2000;34:469-73.
- Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signalling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* 2000;92:19-29.
- Kashimoto T, Miyata H. Differences between Yusho and other kinds of poisoning involving only PCBs. Kirjassa: Ward JS, toim. PCBs in the environment. Boca Raton: CRC Press Inc, 1987, s. 1-26.
- Kattainen H, Tuukkanen J, Simanainen U, ym. In utero/lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure impairs molar tooth development in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:216-24.
- Keller JM, Huet-Hudson ym, Leamy LJ. Qualitative effects of dioxin on molars vary among inbred mouse strains. *Arch Oral Biol* 2006; doi:10.1016/j.archoralbio.2006.10.017.
- Kiukkonen A. Toxicity of dioxin to developing teeth and salivary glands. An experimental study. Väitöskirja. Helsinki: Helsingin yliopisto, 2006.
- Kiukkonen A, Viluksela M, Sahlberg C, ym. Response of the incisor tooth to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in a dioxin-resistant and a dioxin-sensitive rat strain. *Toxicol Sci* 2002;69:482-9.
- Kiviranta H. Exposure and human PCDD/F and PCB body burden in Finland. Väitöskirja. Kuopio: KTL, 2005.
- Lukinmaa P-L, Sahlberg C, Leppäniemi A, ym. Arrest of rat molar tooth development by lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;173:38-47.
- Madhukar BV, Ebner K, Matsumura F, ym. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin causes an increase in protein kinases associated with epidermal growth factor receptor in the hepatic plasma membrane.

- J Biochem Toxicol 1988;3:261–77.
- Marlowe JL, Puga A. Aryl hydrocarbon receptor, cell cycle regulation, toxicity and tumorigenesis. *J Cell Biochem* 2005;96:1174–84.
- McNulty WP. Toxicity and fetotoxicity of TCDD, TCDF and PCB isomers in rhesus macaques (Macaca mulatta). *Environ Health Perspect* 1986;60:77–88.
- Miettinen HM, Alaluusua S, Tuomisto J, Viluksela M. Effect of TCDD on rat molar development: the critical time window. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;184:57–66.
- Miettinen HM, Pulkkinen P, Jämsä T, ym. Effects of in utero and lactational TCDD exposure on bone development in differentially sensitive rat lines. *Toxicol Sci* 2005;85:1003–12.
- Miettinen HM, Sorvari R, Alaluusua S, ym. The effect of perinatal TCDD exposure on caries susceptibility in rats. *Toxicol Sci* 2006;91:568–75.
- Mocarelli P, Pocchiari F, Nelson N. Preliminary report: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure to humans – Seveso, Italy. *Morb Mortal Wkly Rep* 1988;48:733–6.
- Partanen A-M, Alaluusua S, Miettinen PJ, ym. Epidermal growth factor receptor as a mediator of developmental toxicity of dioxin in mouse embryonic teeth. *Lab Invest* 1998;78:1473–81.
- Partanen A-M, Kiukkonen A, Alaluusua S, ym. Developmental toxicity of dioxin to mouse embryonic teeth in vitro: arrest of tooth morphogenesis involves stimulation of apoptotic program in the dental epithelium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;194:24–33.
- Peltonen E, Lukinmaa P-L, Sahlberg C, Partanen A-M, Kiukkonen A, Alaluusua S. 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracene interferes with the development of cultured mouse mandibular molars. *Toxicol Sci* 2006;92:279–85.
- Pohjanvirta R, Wong JM, Li W, Harper PA, Tuomisto J, Okey AB. Point mutation in intron sequence causes altered carboxyl-terminal structure in the aryl hydrocarbon receptor of the most 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-resistant rat strain. *Mol Pharmacol* 1998;54:86–93.
- Päpke O. PCDD/PCDF human background data for Germany, a 10-year experience. *Environ Health Perspect* 1998;106:723–31.
- Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, ym. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988;241:334–6.
- Sahlberg C, Pohjanvirta R, Gao Y, Alaluusua S, Tuomisto J, Lukinmaa P-L. Expression of the mediators of dioxin toxicity, aryl hydrocarbon receptor (AHR) and the AHR nuclear translocator (ARNT), is developmentally regulated in mouse teeth. *Int J Dev Biol* 2002;46:295–300.
- Schechter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD. Dioxins: An overview. *Environ Res* 2006;101:419–28.
- ten Tusscher GW, Koppe JG. Perinatal dioxin exposure and later effects – a review. *Chemosphere* 2004;54:1329–36.
- ten Tusscher GW, Stam GA, Koppe JG. Open chemical combustions resulting in a local increased incidence of orofacial clefts. *Chemosphere* 2000;40:1263–70.
- Thomae TL, Stevens EA, Liss AL, Drinkwater NR, Bradfield CA. The teratogenic sensitivity to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin is modified by a locus on mouse chromosome 3. *Mol Pharmacol* 2006;69:770–5.
- Tiffée JC, Xing L, Nilsson S, Boyce BF. Dental abnormalities associated with failure of tooth eruption in src knockout and op/op mice. *Calcif Tissue Int* 1999;65:53–8.
- Tuomisto JT, Viluksela M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. The AH receptor and a novel gene determine acute toxic responses to TCDD: segregation of the resistant alleles to different rat lines. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;155:71–81.
- U.S. Environmental Protection Agency. Polychlorinated biphenyls (PCBs). www.epa.gov/pcb/pubs/effects.html.
- Vartiainen T, Kiviranta H, Hallikainen A, Strandman T. Elintarvikkeiden orgaaniset ympäristömyrkyt ja niiden siirtyminen ihmiseen. *Duodecim* 2001;117:91–7.
- Vuori H. Agentti oransi – Vietnamin sodan katkera jälkilasku. *Suom Lääkäril* 2006;61:3356–61.
- Walisser JA, Burger MK, Glover E, Bradfield CA. Gestational exposure of Ahr and Arnt hypomorphs to dioxin rescues vascular development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:16677–82.
- Wang S-L, Chen T-T, Hsu J-F, ym. Neonatal and childhood teeth in relation to perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans: observations of the Yucheng children in Taiwan. *Environ Res* 2003;93:131–7.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature Reviews*. *Mol Cell Biol* 2001;2:127–37.
- Yasuda I, Yasuda M, Sumida H, ym. *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) affects tooth development in rhesus monkeys. *Reproduct Toxicol* 2005;20:21–30.
- Zeytun A, McKallip RJ, Fischer M, Camacho I, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Analysis of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-induced gene expression profile in vivo using pathway-specific cDNA arrays. *Toxicology* 2002;178:241–60.

PIRJO-LIISA LUKINMAA, HLT, dosentti, erikoishammaslääkäri
 pirjo-liisa.lukinmaa@helsinki.fi
 Helsingin yliopiston hammaslääketieteen laitos
 PL 41, 00014 Helsingin yliopisto
 ja HUSLAB, patologian keskuslaboratorio

CARIN SAHLBERG, tutkija
 Biomedicum Helsinki, hammaslääketieteen laitos
 PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

SATU ALALUUSUA, professori, ylihhamaslääkäri
 Helsingin yliopiston hammaslääketieteen laitos
 PL 41, 00014 Helsingin yliopisto
 ja HUS:n suu- ja leukasairauksien klinikka
 ja HUS:n lasten ja nuorten sairaala