

Suomalainen tautiperintö

Hugo Rauhamaa

LuK- tutkielma

Biologian tutkinto-ohjelma, genetiikka

Oulun Yliopisto

Kesäkuu 2019

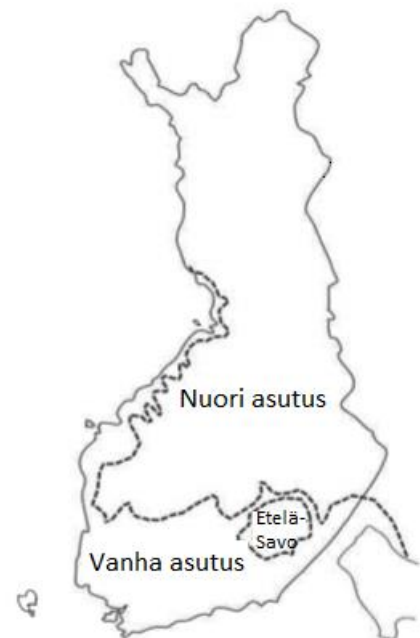
Avainsanat: populaatio, perustajanvaikutus, geneettinen ajautuminen, geenipooli

Sisällysluettelo

| | |
|---|----|
| 1. Johdanto | 1 |
| 2. Populaatiogeneettiset mekanismit | 3 |
| 3. Suomalaisen tautiperinnön synty | 6 |
| 3.1 Suomalaisten alkuperä..... | 7 |
| 3.2 Myöhempi asutushistoria | 8 |
| 3.3 Selittävätkö läheiset sukulaisavioliitot tautiperinnön? | 9 |
| 4. Tautiperinnön sairaudet..... | 10 |
| 4.1 Tautien kartoitus..... | 11 |
| 4.2 Tautien maantiedettä | 13 |
| 5. Tautiperintö nyky-yhteiskunnassa ja tulevaisuudessa..... | 14 |
| 6. Lähteet..... | 17 |

1. Johdanto

1950-luvulla Helsingin lastensairaalassa lääkärit havaitsivat ongelman. Toistuvasti havaittiin vastasyntyneitä, jotka sairastivat vaikeaa munuaissairautta. Hoidoista riippumatta potilaat kuolivat sairauteen aina muutamassa kuukaudessa tai enintään muutaman vuoden jälkeen. Maanlaajuinen tutkimus sairauden etiologian ratkaisemiseksi aloitettiin ja lopulta havaittiin sairauden johtuvan geneettisistä tekijöistä. Ensimmäinen kokonainen tutkimus suomalaistyyppisestä synnyntäisestä nefroosista julkaistiin Reijo Norion toimesta 1966. Hän osoitti, että periytyvän resessiivisen sairauden runsas esiintyminen johtui asutushistoriasta. Tutkimuksessa havaittiin potilaiden vanhempienkeskeisiä sukulaisuuksia sekä etteivät sairastuneiden sukujuuret jakautuneet tasaisesti ympäri Suomea, vaan keskittyivät nuorelle asutusalueelle (kuva 1). Samoihin aikoihin havaittiin myös muita harvinaisia resessiivisesti periytyviä tauteja. Tutkimuksen ansiosta on ollut helpompi ennustaa muidenkin Suomessa ylliedustettujen harvinaisten resessiivisten sairauksien johtuvan samoista populaatiogeneettisistä syistä (Norio, 2003a).



Kuva 1. 1500-luvulla savolaisten muuttoliike oli suurimmillaan. Vanhasta asutusalueesta muutettiin nuoreen asutusalueeseen. Suurin osa uudisasukkaista tuli Etelä-Savosta.

Jaakko Perheentupa toi ensimmäisen kerran esille suomalainen tautiperintö -käsitteen 1/1972 Duodecim-lehden julkaisussa. Suomalaisella tautiperinnöllä tarkoitetaan harvinaisia yhden geenivirheen aiheuttamia sairauksia, joita on suomalaisessa väestössä suhteellisesti enemmän kuin muissa väestöissä. Nämä tietyt taudit yleistyivät suomalaisissa, koska Suomen asuttaneet ihmiset sattuivat kantamaan juuri näitä tiettyjä

geenivirheitä ja lisääntyivät keskenään (Jokela ym., 2017: 32). Suomalaisen tautiperinnön tutkimuksessa käsitellään monipuolisesti esimerkiksi asutushistorian ja perustajanvaikutuksen vaikutusta tautigeenien yleisyyteen ja jakautumiseen Suomessa (Kestilä ym., 2010).

Suomalaisen tautiperinnön mutaatioiden tunnistaminen on maailmanlaajuisesti ainutlaatuinen saavutus. Lisäksi suomalaisen tautiperinnön geenitutkimuksella on ollut merkittävä rooli suomalaisen lääketieteellisen tutkimuksen nostamisessa kansainväliseen eturintamaan (Jokela ym., 2017: 25). Nykyään suomalainen tautiperintö on vakiintunut lääketieteellisen genetiikan alan käsitteeksi. Vakiintumiseen on vaikuttanut kasvava molekyylogeneettinen tutkimus ja teknologia (Kestilä ym., 2010).

Lisäksi kirkonkirjoilla on ollut olennainen merkitys suomalaisen tautiperinnön tutkimuksessa. Kirkonkirjojen avulla on pystytty selvittämään nykyväestön keskeisiä sukulaissuhteita jopa 300 vuoden ajalta sekä kartoittamaan tautigeenien maantiedettä (Norio ym., 2000: 31).

Perinnöllisten ja usein resessiivisten tautien suhteellinen yleisyys Suomessa eroaa suuresti naapurimaista. Tämä kertoo suomalaisten populaatiohistoriasta ja sen vähäisestä muuntelusta. Vähäinen muuntelu sekä suuri kytKentäepätasapaino on auttanut tautien aiheuttavien geenien kartoituksessa, koska se on helpompaa kuin heterogeenisemmän populaation kartoitus. Viidesosa suomalaisista onkin jonkin resessiivisen suomalaisen tautiperinnön taudinkantaja. Suomalaisilta kuitenkin puuttuu monia resessiiviä tauteja, jotka ovat yleisempiä Euroopassa (Jobling ym., 2013: 525).

Tässä tutkielmassa esitetään suomalainen tautiperintö laajasti, pääpaino suomalaisen tautiperinnön synnyssä sekä tautitutkimuksessa populaatiogenetiikan näkökulmasta. Aluksi käydään läpi populaatiogeneettisiä mekanismeja, jotka ovat vaikuttaneet Suomen asuttaneen populaation tautiperinnön muovautumiseen. Tämän jälkeen perehdytään suomalaisen tautiperinnön syntyyn. Tautiperinnön synnyssä tarkastellaan suomalaisten alkuperää, asutushistoriaa sekä sukulaisavioliittojen merkitystä. Lisäksi perehdytään DNA-tutkimuksiin, joiden avulla on saatu tietoa Suomen geneettisestä sekä maantieteellisestä rakenteesta ja monimuotoisuudesta. Tämän jälkeen käydään läpi yleisesti tautiperinnön taudit, tautien ominaisuuksia, maantieteellistä jakautumista,

kartoitusmekanismeja ja tautiperheiden tutkimusta. Lopuksi tarkastellaan suomalaisen tautiperinnön asemaa nyky-yhteiskunnassa ja tulevaisuudessa.

2. Populaatiogeneettiset mekanismit

Mutaatiot ovat kaiken geneettisen variaation alkuperäinen lähde. Yksi tärkeimmistä mutaation muodoista ovat pistemutaatiot (Hamilton, 2009: 154). Lähes kaikissa suomalaisen tautiperintöön kuuluvien tautien taustalla on yksi tietty pistemutaatio, joka aiheuttaa geenivirheen, ja siten sairauden. Esimerkiksi suomalaisten AGU-taudin potilaiden geneistä 98 % on sama pistemutaatio (AGU Fin major), joka aiheuttaa kysteiniin muuttumisen seriiniksi (Norio ym., 2000: 205-307). Pistemutaatiot voidaan jakaa kolmeen eri tyyppiin. Missense-mutaatiossa kodonin vaihtuminen toiseksi aiheuttaa aminohapon muutoksen, jolloin syntyvän proteiinin toiminta saattaa olla lähes normaalia, heikentynyttä tai olematonta. Nonsense-mutaatio muuttaa kodonin lopetuskodoniksi, jolloin polypeptidiketjun synteesi päättyy suunniteltua aikaisiin. Synonyyminen mutaatio aiheuttaa kodonin muuttumisen toiseksi, tämä muutos ei kuitenkaan vaikuta muodostuvaan aminohappoon (Hamilton, 2009: 154-155).

Mutaatiotaajuudella kuvataan genomien sekvenssissä tapahtuvaa muutoksen todennäköisyyttä vanhemman ja jälkeläisen välillä. Tämän muutoksen aiheuttavat DNA-vauriot, polymeerasivirheet, rekombinaatio, transposonit ja muiden molekulaaristen prosessien aiheuttamat virheet geneettisen materiaalin välityksessä (Barrick & Lensk 2013). Esimerkiksi ihmisen keskimääräisen mutaatiotaajuuden on arvioitu olevan 2.5×10^{-8} mutaatiota per nukleotidi tai 175 mutaatiota per diploidi genomi per sukupolvi (Nachman & Crowell, 2000). Mutaatiotaajuus vaihtelee suuresti organismista ja kudoksesta riippuen (Lynch, M. 2010). Syntyvät mutaatiot voivat olla letaaleja, haitallisia, neutraaleja, lähes neutraaleja tai hyödyllisiä (Hamilton, 2009: 162-163).

Dominanssilla tarkoitetaan geenin alleelien suhdetta, joka määrää heterotsygootin fenotyypin. Alleeli voi olla täysin dominoiva, kun alleelin suhteen homotsygootilla ja heterotsygootilla on sama fenotyyppi. Resessiivisen alleelin vaikutus fenotyyppiin tulee esiin yksilössä, joka on alleelin suhteen homotsygootti. Lisäksi dominanssi voi olla

epätäydellisesti vallitsevaa, jos heterotsygootin fenotyyppi on välimuoto kahdesta eri homotsygootista. (Hamilton, 2009: 12-13).

Geneettisellä ajautumisella tarkoitetaan populaation alleelifrekvenssien satunnaista muutosta sukupolvesta toiseen ilman että siihen vaikuttavat muut tekijät kuin lisääntymisprosessiin liittyvän geenien siirtymisen sattumanvaraisuus (Hamilton, 2009: 54-55). Geneettinen ajautuminen on merkittävä väestön muuntelun muodostaja, jos suuret isolaatit säilyvät pitkään paikoillaan tai pienet ryhmät muuttavat ja asuttavat laajoja alueita. Muodostuneet paikalliserot yleensä pyyhkiytyvät pois ajan kuluessa uusien geenivirtojen muuttaessa geenipoolia (Womble, 1951).

Geenivirralla tarkoitetaan alleelien siirtymistä populaatiosta toiseen yksilöiden migraation tai gameettien liikkumisen avulla. Migraatio kasvattaa populaatioiden monimuotoisuutta tuomalla populaatioon uusia alleleja. Tyhjään alueeseen muuttaessa on ensiasuttajilla ratkaiseva vaikutus syntyvän väestön geenipooliin ja myöhäisempien tulokkaiden geenit vaikuttavat vain vähän geenipooliin. Väestöt kuitenkin kohtaavat erilaisia häiriötekijöitä ja muutoksia, jonka takia väestön geneettisen variaation kehitystä ja muutosta on haastava selittää vain matemaattisin ja biologisin lakien avulla. (Norio ym., 2000: 131).

Yleisin ja yksinkertaisin tapa mallintaa geneettistä ajautumista on Wright-Fisher -malli, jonka avulla on mahdollista ennustaa alleelifrekvenssien vaihtelua sukupolvien välillä. Mallin mukaan alleelifrekvenssien muutokset ovat satunnaisia ja muuttavat genotyyppi frekvenssejä. Pienemmässä populaatiossa frekvenssien heilahtelut ovat suurempia ja siten johtavat todennäköisemmin tietyn alleelin fiksoitumiseen. Muutoksen suuruus riippuu myös alkuperäisestä alleelifrekvenssistä (Hamilton, 2009: 53-58).

Populaatiokoolla on suuri merkitys geneettiseen ajautumiseen. Populaatiokokoa voidaan mitata yksilöiden määränä tai efektiiviseneettisen koon perusteella, jossa verrataan geneettisen ajautumisen vaikutusta todellisessa ja ideaali populaatiossa. Wright-Fisher -mallia voidaan hyödyntää esimerkiksi efektiivisen populaatiokoon määrittäessä. Efektiivisellä populaatiokoolla tarkoitetaan Wright-Fisher -mallin mukaisen ideaali populaation kokoa, jossa tapahtuu yhtä paljon geneettistä ajautumista kuin todellisessa populaatiossa. Esimerkiksi jos populaatio on käynyt läpi pullonkaulailmiön, on sattumaa mitkä alleelit säilyvät. Huolimatta siitä, että populaatiokoko palautuu

entiselleen, on mahdollisesti populaation efektiivinen koko pienentynyt (Hamilton, 2009: 73-75). Perustajanvaikutus on esimerkki pullonkaulailmiöstä, missä uusi populaatio perustetaan erityisen pienestä perustajapopulaatiosta. Käytännössä näissä populaatioissa on vain pieni osa alkuperäisen populaation geneettisestä variaatiosta ja sukusiittoisuus yksilöiden välillä lisääntyy (Hamilton, 2009: 73-75).

Luonnonvalinta on merkittävä evolutiivista muutosta ajava voima. Luonnonvalinta kohdistuu eliön fenotyyppiin, jossa kelpoisuutta lisäävät perityt ominaisuudet runsastuvat ja haitalliset harvinaistuvat populaatiossa eri sukupolvien aikana. Eri genotyypeillä on erilainen kelpoisuus, joka vaikuttaa esimerkiksi lisääntymiseen ja selviytymiseen (Jobling ym., 2013: 206). Luonnonvalinta karsii tehokkaasti vaikeita vallitsevasti periytyviä tauteja, koska tautigenejä on vain potilailla (Norio ym., 2000: 92, 131).

Lähisukulaisten väliseen lisääntymiseen liitetään keskimääräisen fenotyypin muutos populaatiossa, mikä johtuu genotyypin frekvenssien muutoksesta ja sen vaikutuksesta kelpoisuuteen. Jos tämä muutos vaikuttaa negatiivisesti yksilön kelpoisuuteen puhutaan sukusiitosheikkoudesta (inbreeding depression). Yleensä sukusiitos lisää homotsygotiaa populaatiossa ja voi esimerkiksi johtaa resessiivisten tautien yleistymiseen. Todennäköisyyttä saada kaksi samaa alkuperää olevaa alleelia samoilta esivanhemmilta kutsutaan sukusiitoskertoimeksi (inbreeding coefficient). Sukusiitosta voidaan selittää dominanssi- ja ylidominanssi-hypoteesilla. Dominanssi-hypoteesin mukaan homotsygotian lisääntyminen lisää haitallisten alleelien fenotyypistä ekspressiota täysin tai vähän, esimerkiksi alhaisen kelpoisuuden omaavat vain ne genotyypit, joissa homotsygotia resessiivissä alleeleissa on haitallista. Ylidominanssihypoteesin mukaan heterotsygooteilla on korkeampi kelpoisuus kuin homotsygooteilla ja sen takia sukusiitos rasite johtuu heterotsygotian frekvenssin pienenemisestä ja alhainen genotyyppi kelpoisuus johtuu homotsygotiasta (Hamilton, 2009: 34-39).

3. Suomalaisen tautiperinnön synty

Suomalaisten erityinen, harvinaisten tautien valikoima johtuu siitä, että nykyisen väestön on katsottu polveutuvan suhteellisen pienestä kantaväestöstä. Kantaväestöllä on ollut tietty valikoima geenejä, johon on sattumalta valikoitunut muualla hyvin harvinaisia geenejä ja toisaalta suomalaisilta puuttuu myös joitain muualla suhteellisen tavallisia geenejä. Väestön lisääntyessä asutushistorialla, erityisesti pullonkaulailmiöillä sekä kansallisella että alueellisella eristyneisyydellä on ollut merkittävä rooli tiettyjen geenien yleistymisessä ja häviämisessä laajalla-alueella sekä paikallisesti (Norio 2003a, b).

Suomen pohjoinen sijainti ja kulttuurin eriytyminen on vaikuttanut kansalliseen eristyneisyyteen, joka on johtanut tiettyjen geneettisten tautien yleistymiseen ja pysymiseen väestössä. Pohjoisen karut luonnon olosuhteet ovat olleet yksi syy miksi Suomeen ei ole tullut suuria migraatioita ajan kuluessa toisin kuin esimerkiksi muualla Etelä-Euroopassa. Eristyneisyyteen on vaikuttanut myös suomalaisten geopoliittinen status: kielen, kulttuurin ja uskonnon eroavaisuus Ruotsista ja Venäjältä. Lisäksi historian aikana suomalaiset eivät ole juuri joutuneet muiden kansojen talleamiksi tai joutuneet sulautumaan vieraaseen väestöön (Norio ym., 2000: 26-27, Norio 2003a).

Alueellisella eristyneisyydellä kuvataan yksittäisten resessiivisten tautigeenien yleistymistä suomalaisissa. Tiettyjen tautien säännöllinen esiintyminen ja läheisten sukulaisasiirtojen harvinaisuus kertoo, että väestössä on paljon terveitä tautialleelin kantajia. Tähän on vaikuttanut erityisesti 1500-luvulla Suomen sisäinen migraatio Etelä-Savosta asumattomaan Pohjois- ja Itä-Suomeen (Norio ym., 2000: 26-27, Norio 2003a).

3.1 Suomalaisten alkuperä

Suomi oli jään peitossa viimeisen jääkauden aikana. Jääkausi päättyi noin 10 000 v. sitten. Ihmiskasutus on todennäköisesti alkanut pian jään sulamisen jälkeen. Arkeologisen tiedon mukaan ihmisaktiivisuutta on ollut Suomessa 9000 v. sitten, ja merkkejä maanviljelyksestä 3500-4000 v. sitten. Suomen ilmaston takia maanviljely yleistyi myöhään, jonka takia metsästyks- ja keräilyelämäntapaan tukeuduttiin pitkään. Metsästyks- ja keräilyelämäntavan takia asuinalueet pysyivät eristyneinä ja pieninä. Todisteita pysyvästä asutuksesta on löydetty Etelä- ja Länsi-Suomesta noin 2000 vuotta sitten (Jobling ym., 2013).

Kielitieteilijöillä on pitkä perinne suomalaisten sukujuurien tutkimuksessa. Suomen kielen sukulaisuus uralilaisiin kieliin voi viitata tiettyyn alkuperään. Kielellinen sukulaisuus ei kuitenkaan ole välttämättä kytköksissä geneettiseen sukulaisuuteen (Norio, 2003b). Suomen historian dokumentointia on alkanut noin 1000 vuotta sitten, minkä takia monet tutkimukset suomalaisten sukujuurista perustavatkin arkeologiaan, kielitieteeseen ja vasta myöhemmin genetiikkaan (de La Chapelle, 1993).

Yhden teorian mukaan suomalaiset tulivat Virosta Suomeen Suomenlahden kautta 2000 vuotta sitten. Sitä ennen maa oli lähes asumaton lukuun ottamatta saamelaisia, jotka ajettiin tieltä pois pohjoiseen. Tämä teoria on kuitenkin vanhentunut ja sitä ei pidetä enää päteväenä. Toisen teorian mukaan suomalaiset ovat kotoisin Itä-Euroopasta Volgan mutkalta, josta on tuhansia vuosia sitten vaeltanut väestöä Suomeen. Tämä teoria on erityisesti kielitieteilijöiden mieleen, koska Volgan alueella elää paljon suomen sukukieliä. Teoriassa on paljon aukkoja eikä riittävää geneettistä todistusaineistoa (Norio, 2003b).

Tänä päivänä on yleisesti hyväksytty teoria, jonka mukaan Suomi on asutettu nopeasti viimeisen jääkauden päättyttyä. Todennäköisesti ensimmäiset asukkaat olivat Pohjois-Euroopasta jääkauden jäätikön läheisyydestä. Jääkauden jälkeinen asutus keskittyi ensimmäisten vuosituhansien ajan etelä- ja länsirannikolle. Nämä alkuperäiset väestöt eivät kuitenkaan olleet ainoita asuttajia, joita Suomeen on tullut ajan myötä. Arkeologisten tutkimuksien mukaan Suomeen on tullut lisää väestöä Itä-Euroopasta

5000-6000 vuotta sitten ja Länsi-Euroopasta noin 4500 vuotta sitten. Myöhemmin Suomeen on tullut monia pienempiä muuttoaaltoja Saksasta, Skandinaviasta ja Baltiasta (Norio, 2003b).

Geneettiset tutkimukset ovat tuoneet tarkennusta suomalaisten alkuperästä. Y-kromosomi haplotyyppi-tutkimuksissa suomalaiset eroavat muista eurooppalaisista populaatioista keskiarvoltaan alhaisemmalla Y-kromosomi monimuotoisuudella (Sajantila ym., 1996). Suomalaisista on löydetty vain kolme haploryhmää kahdestatoista mahdollisesta. Suomalaisten Y-kromosomi haplotyyppi tutkimuksissa on löydetty kaksi merkittävää haplotyyppi linjaa (A/49 JA B/69), jotka ovat yleisiä Suomen populaatiossa. Haplotyyppi A/49 on mahdollisesti tullut Suomeen Laatokan alueelta ja B/69 haplotyyppi Suomenlahdelta ja Ruotsin rajalta. Tutkimus tukee teoriaa kahdesta eri perustajapopulaatiosta, jotka ovat vaikuttaneet suuresti suomalaisten geenipooliin (Kittles ym., 1998). Y-kromosomin vähäinen muuntelu on mahdollisesti seuraus pienestä perustajapopulaatiosta tai pullonkaulasta. Mitokondriaalisen DNA:n tutkimuksien mukaan suomalaiset ovat eurooppalaista alkuperää (Norio, 2003b).

Salmela ym. (2008) tutkivat lähes 250,000 yhden nukleotidin monimuotoisuuden (SNP) variaatiota 945:llä näytteellä, jotka olivat peräisin itä- ja länsisuomalaisilta, ruotsalaisilta, pohjoissaksalaisilta ja isobritannialaisilta. Tutkimuksessa havaittiin pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä eroavaisuus kaikkien maiden välillä. Huomattavaa oli kuitenkin se, että itä- ja länsisuomalaisen sekä ruotsalaisten välinen geneettinen erilaisuus oli suurempaa kuin isobritannialaisten ja saksalaisten. Erityisesti itäsuomalaisissa näkyi merkkejä geneettisestä satunnaisajautumisesta.

3.2 Myöhempi asutushistoria

Alun perin pienessä populaatiossa tietyt perustajanvaikutuksesta johtuvat mutaatiot ovat sattuman avulla voineet johtaa vallalla olevan populaation geeniperintöön. Myöhemmin 1500-luvulla tapahtunut savolaisten asutusliike synnytti uuden perustajanvaikutuksesta riippuvaisen tilan. Pienet populaatiot muuttivat harvaan asutuille alueille muodostaen uusia alueellisia populaatioita. Syrjäisillä alueilla eläminen johti tilanteeseen, jossa oli todennäköistä löytää kumppani ympäriltä olevilta alueilta, ja siten todennäköisyys

avioliittoon etäisen sukulaisen kanssa oli korkeampaa (Kääriäinen ym., 2017). 1500-luvulla tapahtunutta uudisasukasliikettä pidetään kansallisena pullonkaulailmiönä. Eristyneitä populaatioita muodostui suuri määrä saman kaavan mukaisesti samasta alkupopulaatiosta eripuolelle asuttomia alueita. Alkuperäisesti suhteellisen eristyneitä suomalaisia eristäytyi entistä enemmän ja siten tämä tapahtuma on antanut geneettiselle ajautumiselle ja perustajan vaikutukselle uusia tilaisuuksia kasata ja levittää suomalaisgeenejä (Norio ym., 2000: 47-48).

Kerminen ym. (2017) tutkivat Suomen sisäistä populaatorakennetta uusilla haplotyyppiin perustuvilla tietokoneohjelmilla. Tutkimuksessa käytettiin FINRISK (1997) -tutkimuksen dataa 2376 yksilöstä. Tutkimuksien tulokset osoittavat maantieteellisen klusterisoitumisen suomalaisten geneettisessä rakenteessa ja sen kytköksen Suomen asutushistoriaan. Suomen sisäinen itä ja länsi eroavuus ja sitä kulkeva raja pystyttiin osoittamaan selkeästi ja se seuraa karkeasti Suomen ensimmäistä virallista rajaa, joka vahvistettiin Pähkinäsaaren rauhansopimuksessa vuonna 1323. Lisäksi tutkittiin hienojakoisempaa geneettistä eroavaisuutta. Suomi jaettiin 17 eri alueeseen, jotka yhtä lukuun ottamatta osoittavat populaatioiden erilaisuutta Suomessa. Näissä alueissa oli vähän päällekkäisyyttä toisiinsa verrattuna ja ne jakautuivat tasaisesti läpi Suomen.

3.3 Selittävätkö läheiset sukulaisavioliitot tautiperinnön?

Tautiperimämme voisi luulla johtuvan lähisukulaisavioliitoista, mutta siitä se ei todennäköisesti johdu. Suomessa kiellettiin avioliitot 1. serkusten kanssa jo vuonna 1872. Lisäksi tautiperheiden historian tutkimuksissa on harvoin löydetty lähisukulaisten välisiä avioliittoja. Tutkimuksien mukaan suomalaisten sukusiitoskerroin on pieni. Esimerkkejä sukusiitoskertoimesta Suomessa: 0,0001 yleisesti Suomessa (Jorde & Pitkänen, 1991), 0,0006 synnynnäistä nefroosia sairastavilla (Norio, 1966), 0,002 synnynnäisten nefroosi potilaiden vanhemmat (Norio, 1966) ja 0,009 maalaispopulaatioissa Kaakkois-Suomessa (Nevanlinna, 1972). Ignatius (1994-1995) selvitti 24 suomalaistaudin tilanteen ja havaitsi, että suomalaisen tautiperinnön tautia

sairastavien vanhempien avioliittoaista 1,6% olisi 1. serkustenvälisiä, mikä on kymmenkertainen frekvenssi verrattaessa yleiseen populaatioon. Vanhempien läheinen sukulaisuus kasvattaa riskiä sairastua, mutta se ei kuitenkaan selitä tautiperinnön syntyä (Norio, 2003a)

4. Tautiperinnön sairaudet

Geneettiset taudit voidaan häilyvästi jakaa yksinkertaisiin tauteihin ja kompleksisiin tauteihin. Suomalaisen tautiperinnön taudit kuuluvat yksinkertaisiin tauteihin. Yksinkertaisissa taudeissa sairas fenotyyppi tulee esiin, jos kantajalla on yksi dominoiva tautialleeli tai kaksi resessiivistä tautialleelia. Yksinkertaiset taudit ovat yleensä harvinaisia ja noudattavat usein Mendelin lakeja. Kompleksisiin tauteihin vaikuttavat monet alleelit ja ympäristö ja ne voivat olla yleisiä, esimerkiksi diabetes ja skitsofrenia (Jobling ym., 2013: 517).

Suomalaiseen tautiperintöön kuuluvat sairaudet eivät ole yksiselitteisesti määritettyjä. Määrittämisen pohjalla on, että sairauden aiheuttaa yhden lokuksen alleeli, jota esiintyy suomalaisväestössä suhteellisesti enemmän kuin muissa väestöissä. Lisäksi sairautta aiheuttavan alleelin mutaatio, eli geenivirhe on sama valtaosalla sairastavista (Kestilä ym., 2010). Tautiperinnön 36:sta sairaudesta 32 on autosomaattisesti resessiivisesti periytyviä sairauksia, kaksi autosomaattisesti dominoivasti periytyviä ja kaksi X-kromosomissa periytyviä sairauksia (Norio, 2003c). Sairauksista noin 25% ilmenee keskushermosto-oireisena, lisäksi kasvuhäiriöt, silmänsairaudet, aineenvaihduntahäiriöt ja sikiönaikaiset letaalisairaudet ovat luonteenomaisia eri sairauksille (Kestilä ym., 2010).

Korkeatasoinen molekyyli-genetiikan tutkimus Suomessa on vaikuttanut suomalaisen tautiperintökäsitteen vakiintumiseen ja sairauksien aiheuttavat geenit ovat tunnistettu. Tautien valtamutaatiot helpottavat tautien diagnostiikkaa. Tunnettujen geenivirheiden ansiosta pystytään tekemään kohdennettua geenidiagnostiikkaa. Tällöin tietyn emäsparin tutkiminen kolmen miljardin emäsparin sijasta riittää taudin diagnoosiin (Jokela ym., 2017: 33). Esimerkiksi valtamutaation osuus vLINCL-taudissa on 94 %, hydroletalusoireyhtymässä 100 %, AGU- ja INCL-taudeissa 98 %. Geenien tunteminen

on johtanut useiden elimistön toiminnan kannalta keskeisten mekanismien jäljille (Kestilä ym., 2010).

4.1 Tautien kartoitus

Geenikartoitukseen on kaksi eri lähestymistapaa: kytkentäanalyysi ja assosiaatioanalyysi. Kytkentäanalyysi perustuu perheaineistoihin ja se voidaan jakaa parametriseen ja ei-parametriseen. Parametrinen kytkentäanalyysin tavoitteena on kartoittaa tautigeenin todennäköisin sijainti tarkastelemalla fenotyyppien ja alleelien esiintymistä ja periytymistä sukupuissa. Ei-parametrinen kytkentäanalyysin tavoitteena on tutkia, missä kohdissa saman fenotyypin omaavilla sukulaisilla on yhteistä alkuperää olevia genomien kohtia ja keillä sukulaisilla yhteiset kohdat esiintyvät. Assosiaatioanalyysi perustuu kytkentäepätasapainoon ja perheaineistoja ei tarvita, vaan se hyödyntää väestöaineistoja. Assosiaatioanalyysin tavoitteena on löytää tautigeenin ja jonkun tietyn alleelin tai haplotyyppin välinen yhteys. Tauti- ja markkerilokusten alleelien esiintyminen yhdessä odotettua useammin kertoo kytkentäepätasapainosta ja siitä että lokukset ovat lähellä toisiaan genomissa. Assosiaatioanalyysin avulla saadaan kytkentäanalyysia tarkempia tuloksia. Tiheyden SNP-karttojen avulla saadaan hyvin tarkkaa tietoa tautigeeneistä ja geenikartoituksen painopiste on siirtymässä assosiaatiomenetelmien suuntaan (Ollikainen ja Uimari 2004). Kytkentäepätasapainolla on ollut merkittävä rooli tautien kartoituksessa. Suhteellisen nuoreen suomalaispopulaatioon tulleet ja siinä tapahtuneet mutaatiot lokuksissa ovat vielä hyvin assosioituneet ja tekijäinvaihdunnalla ei ole ollut vielä tarpeeksi aikaa purkaa näitä assosiaatioita. Poikkeuksellinen eri lokuksissa esiintyvien alleelien yhdessä esiintyminen on helpottanut tautigeenien löytämistä (Kääriäinen ym., 2017).

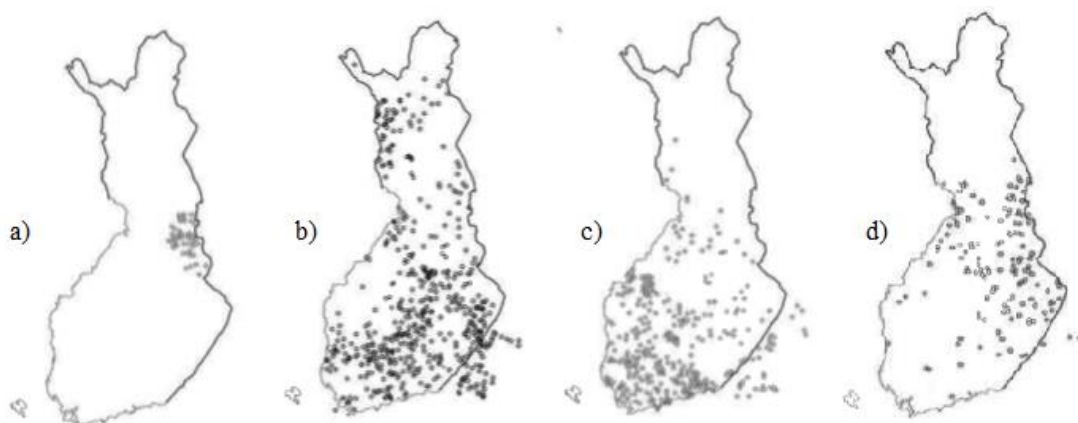
Noin puolet tautiperinnön geenikartoituksista tehtiin Kansainterveyslaitoksessa Leena Palotien ryhmässä ja puolet Helsingin yliopistossa Albert de la Chapellen johdolla (Jokela ym., 2017: 25). Valtaosa taudeista on tunnistettu positionaalisen kloonauksen

avulla, missä vaiheittain selvitetään tautigeenin sijainti kromosomissa ja siten lopulta kavennutaan kandidaattialueesta geeniin. Tautigeenien kartoitus alkoi 1980-luvun lopulla, jolloin käytössä oli työläs katkoskirjoanalyysi (RFLP). Vuonna 1990 alkanut ihmisen genomien kartoitusprojekti toi uusia mahdollisuuksia ja työkaluja geenien kartoitukseen. Tuolloin aloitettiin informatiivisten toistojaksoalueiden tutkiminen polymeraasiketjureaktion avulla. PCR toi mukanaan uuden sukupolven geenimerkit, jotka perustuivat lyhyihin toistoalueilla esiintyviin yksilön määrällisiin vaihteluihin. Näiden mikrosatelliittien avulla pystyttiin tekemään parempia merkkikarttoja. Lisäksi merkittävä edistys uudessa menetelmässä oli, että enää ei tarvittu kuin nanogrammoja tutkittavan DNA:ta yhtä merkkiä kohden ja tuloksia saatiin huomattavasti nopeammin. Viimeisimmät tautiperinnön taudit on löydetty SNP-merkkejä hyödyntäen, joiden avulla pystytään erottamaan yhden emäksen muutoksia perimässä. SNP-merkkejä voidaan esimerkiksi analysoida mikrosirumenetelmällä, jonka avulla pystytään tutkimaan satojatuhansia DNA-merkkejä kerrallaan. Menetelmä on mahdollistanut nopean ja vaivattomamman tavan tutkia mutaatioita. Enää ei välttämättä tarvita tutkittavan laajaa perheaineistoa, vaan pelkkä potilaan DNA:n tutkiminen riittää (de la Chapelle ym., 1994, Kestilä ym., 2010). Genominlaajuiset geenikartoitusprojektit ovat yleensä edenneet siten, että aluksi genomista poimitaan kytkentäanalyysin avulla lupaavia alueita käyttäen suhteellisen harvaa markkerikarttaa. Tämän jälkeen alueita tarkennetaan lisäämällä markkereita ja mahdollisesti lisäämällä uusia tautiperheitä (Ollikainen ja Uimari 2004).

Genomiprojektien ja tutkimuksien ansiosta kertyy jatkuvasti paljon tietoa erilaisiin tietokantoihin esimerkiksi geneistä, mutaatioista ja niiden sijainnista. Tutkimustuloksia verrataan lähes aina erilaisiin tietokantoihin ja niiden avulla voidaankin usein löytää kandidaattigeenejä tai mutaatioita lisätutkimusta varten. Tämä voi esimerkiksi nopeuttaa geenivirheen löytämistä. Lisäksi tietokannasta löytyy usein kyseisen geenin proteiiniin liittyviä tietoja, joiden avulla voidaan lopulta ymmärtää miksi juuri tietty geenivirhe aiheuttaa kyseisen taudin (Kestilä ym., 2010).

4.2 Tautien maantiedettä

Hyvin säilyneiden arkistojen ja väestörekisterin lähteiden avulla on tehty laajaa tutkimusta tautiperheistä. Tautiperinnön maantieteestä on saatu paljon tietoa tutkimalla sairaiden lasten syntymäpaikkoja, heidän isovanhempien syntymäpaikkoja ja verrattu tuloksia terveisiin perheisiin. Ennen maailmansotia suomalaisista asui noin 40 % Etelä- ja Länsi-Suomessa, jonka pinta-ala on Suomesta noin 16 %. Nykyään tällä alueella asuu hieman yli puolet suomalaisista. Terveiden perheiden maantieteellinen jakauma on hyvin tasainen ympäri Suomea, kun vastaavasti 65 % tautiperheistä asuu muualla kuin Etelä- ja Länsi-Suomessa. Terveiden perheiden isovanhemmista lähes kolmannes on syntynyt Etelä- ja Länsi-Suomessa. Tautiperheiden isovanhemmista vain viidennes on syntynyt Etelä- ja Länsi-Suomessa (Norio ym., 2000: 56-57). Yksittäisten tautien maantieteestä on saatu tietoa yksinkertaisesti merkitsemällä tautia sairastavien isovanhempien syntymäpaikat karttaan (kuva 2).



Kuva 2. Yksittäisten tautien tautikarttoja, joissa pallot esittävät isovanhempien syntymäpaikkaa. a) Pohjoinen epilepsia, pallot kertyvät vain pienelle alueelle. b) AGU,

pallot kattavat lähes koko maan. c) Diastrofia, pallot myötäilevät nykyasutuksen tiheyttä. d) LPI, pallot kertyvät nuorelle 1500-luvulla asutetulle alueelle (Norio ym., 2000: 62-63).

Yksittäisten tautien lisäksi havaittiin, että nämä kartat pystyttiin jakamaan viiteen eri ryhmään. Ensimmäiseen ryhmään kuuluu hieman ylipuolet kaikista suomalaisen tautiperinnön taudeista. Yhteistä ensimmäisellä ryhmällä oli isovanhempien syntymäpaikkojen keskittyminen Pohjois- ja Itä-Suomeen (nuoriasutusalue). Toiseen ryhmään kuuluu kuusi yleisintä tautiperinnön tautia. Isovanhempien syntymäpaikat ovat jakautuneet ympäri Suomea, tosin nuori asutusalue ylliedustettuna. Kolmannessa ryhmässä on vain kaksi tautia, jotka esiintyvät lännessä. Nämä taudit ovat yleisempiä muuallakin Euroopassa, eli ne ovat todennäköisesti levinneet Suomeen indoeurooppalaisten tulokkaiden mukana lännestä. Neljänteen ryhmään kuuluu myös vain kaksi tautia. Taudit ovat tiukasti paikallisia, joka viittaa tautigeenin nuoruuteen eli mutaatio on syntynyt noin 200 vuoden aikana tai joku on tuonut sen. Viidenteen ryhmään kuuluu neljä tautia, joita oli vaikea yhdistää muihin tai luonnehtia kartalla (Norio ym., 2000: 62-65).

5. Tautiperintö nyky-yhteiskunnassa ja tulevaisuudessa

Suomalainen tautiperintö tunnetaan hyvin ja uusien tautien löytäminen on vähentynyt. Tutkimuksien käytänteet ovat alustavat havainnot, potilaiden kliininen tutkimus, patogeenien selventäminen, lääkkeiden kehittäminen ja sairauksien hoitaminen (Norio, 2003a). Rungas tieto tautien patogeneesistä ei ole kuitenkaan herättänyt suurta kiinnostusta farmakologian teollisuudelta useita harvinaisia tauteja kohtaan. Esimerkiksi useiden tautien oireita pystytään hoitamaan erityisruokavalion, elinsiirron ja ortopedisten hoitojen avulla. Toisaalta monet farmasian yritykset ovat kiinnostuneet suomalaisesta osaamisesta ja sen hyödyntämisestä yleisempien tautien tutkimuksessa (Kääriäinen ym., 2017).

Suomalaiseen terveydenhuoltoon ehdotettiin jo noin 20. vuotta sitten tautiperinnön kantajien seulontatutkimuksia. Kuitenkaan tämä ei ole koskaan toteutunut, koska mikään tautiperinnön taudeista ei ole erityisen yleinen. Esimerkiksi AGU-tauti

suomessa: Kantajafrekvenssi on noin 1/65, kantaparin frekvenssi 1/4300 ja siitä laskettu syntymisen yleisyys AGU lapselle on 1/17000, eli käytännössä 3 tapausta vuodessa. Käytännössä seulontatutkimukset löytäisivät harvoin kantajapareja ja käytäntö ei ole kustannustehokas verrattaessa muihin Suomessa käytettyihin seulontatutkimuksiin (Kääriäinen ym., 2017).

Suomalaisista noin 40 % asuu kaupungeissa (Eurostat, 2016). Erityisesti nuoret muuttavat kaupunkiin työn ja koulutuksen perässä. Käytännössä tämä tarkoittaa, että kaksi perhettä perustavaa aikuista eivät ole molemmat yleensä tietyn lokuksen harvinaisten alleelien kantajia. Vuonna 2017 Suomen väestöstä ulkomaalaistaustaisia oli 7 prosenttia ja määrä kasvaa vuosittain (Tilastokeskus, 2018). Tämä kehitys johtaa todennäköisesti suomalaisen tautiperinnön autosomaalisten tautien häviämiseen, vaikka perustajan mutaatiot pysyvät suomalaisessa väestössä. Suuriosa suomalaisista asuu ja tulee asumaan suhteellisen eristyneissä alueissa, siksi onkin tärkeää ottaa huomioon eri tautiperintöön liittyvien sairauksien tutkimustietoa esimerkiksi diagnosoinnissa (Kääriäinen ym., 2017). Geenitieto on tärkeä osa tulevaisuuden terveysthuoltoon, jonka avulla pystytään tehdä ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä (Jokela ym., 2017: 33).

Useat taudit voivat mahdollisesti päästä suomalaisen tautiperinnön kirjoon. Esimerkiksi tyypin 1 tyrosinemiaa ei otettu mukaan, koska se esiteltiin aikoinaan ensimmäistä kertaa klassisena tautina, mitä se ei kuitenkaan ole (Norio, 2003c). Viimeisin tautiperintöön liitetty tauti kuvattiin 1998. Tulevaisuudessa tauteja saattaa tulla lisää uusien tutkimusmenetelmien edistyessä (Jokela ym., 2017: 32).

Tärkein muutos ja haaste tulevaisuudessa on siirtyä geneistä proteiineihin. Miten geenin virheellinen toiminta johtaa tiettyyn taudinkuvaan. Osassa sairauksista on tehty havaintoja mutaatioiden ja solutason häiriöiden välillä. Esimerkiksi moni tautiperinnön valtamutaatiosta johtaa vain yhden aminohapon muuttumiseen geenituotteessa, kun taas toinen aminohappo muutos samassa proteiinissa voikin johtaa harmittomaan polymorfismiin. Molekyylimekanismin ymmärtäminen mahdollistaa tautien syihin pureutuvia hoitomuotoja (Kestilä ym., 2010).

Sosiaali- ja terveysministeriön kansallisessa genomstrategiassa esitetään toimenpiteitä, joiden avulla genomitietoa tullaan hyödyntämään tehokkaammin terveydenhuollossa sekä siihen liittyvissä päätöksissä vuonna 2020. Käytännössä tämä tarkoittaa

tutkimuksen, aineiston keräämisen, kansainvälisen yhteistyön ja rahoituksen lisääntymistä geenitutkimuksessa (STM, 2015).

Syksyllä 2017 on alkanut julkisen sektorin ja lääketeollisuuden yhteinen tutkimushanke Finngen-tutkimusprojekti, joka tähtää sairauksien geneettisten mekanismien parempaan ymmärrykseen ja uusien potentiaalisten lääkkeiden kehittämiseen. Tutkimuksen tarkoituksena on analysoida noin 500 000 suomalaisen biopankkinäytteen luovuttajan terveysrekisteri- ja genotyypitystietoa. Genomitietojen yhdistäminen erilaisiin terveysrekisteristä saataviin tietoihin mahdollistaa yhteyksien löytämisen yksilöllisten geneettisten erojen ja sairauksien välillä tai lääkeainevasteiden välillä. Tutkimuksen tärkeimpiä tavoitteita on luoda uusia innovaatioita terveyden edistämiseksi, tehdä Suomesta edelläkävijä yksilöllisessä terveydenhoidossa ja biolääketieteessä, luoda yhteistyömalli julkisen sektorin ja terveysteollisuuden välille ja tuoda uusia yksilöllisiä hoitoja ja muita innovaatioita nopeasti suomalaisten käyttöön. Tähän mennessä näytteitä on kerätty 262 000 (Finngen, 2019).

6. Lähteet

1. Barrick, J.E., Lenski, R.E. (2013). Genome dynamics during experimental evolution. *Nature Reviews Genetics*, 14 (12), pp. 827-839.
2. de La Chapelle, A. (1993). Disease gene mapping in isolated human populations: The example of finland. *Journal of Medical Genetics*, 30(10), 857.
3. de la Chapelle A., Hästbacka J., Lehesjoki A., Sulisalo T., Kere J., Tahvanainen E ja Sistonen P. (1994). Kytkeä ja kytkeäepätasapaino suomalaisessa tautiperinnössä. *LÄÄKETIETEELLINEN AIKAKAUSKIRJA DUODECIM* 1994;110(7):654
4. Eurostat (2016) Urban Europe Statistics on cities, towns and suburbs. Lainattu 29.5.2019, saatavilla <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/7596823/KS-01-16-691-EN-N.pdf>
5. Finngen (2019) LAINATTU 29.5.2019, SAATAVILLA <https://www.finngen.fi/>
6. Hamilton, M. B. (2009). *Population genetics*. Chichester: Wiley-Blackwell.
7. Jobling, M. A., Hurles, M., Kivisild, T., & Tyler-Smith, C. (2013). *Human evolutionary genetics: Origins, peoples & disease* (2. ed ed.). New York: Garland Science.
8. Jokela, M., Jokela, M., Oja-Leikas, M., Rova, M., & Ahola-Launonen, J. (2017). *Kiehtovat geenit: Mihin geenitietoa käytetään?* (1. painos ed.). Helsinki: Duodecim.
9. Jorde, L. B., & Pitkänen, K. J. (1991). Inbreeding in finland. *American Journal of Physical Anthropology*, 84(2), 127-139.
10. Kääriäinen, H., Muilu, J., Perola, M., & Kristiansson, K. (2017). Genetics in an isolated population like finland: A different basis for genomic medicine? *Journal of Community Genetics*, 8(4), 319-326.
11. Kerminen, S., Havulinna, A. S., Hellenthal, G., Martin, A. R., Sarin, A. -, Perola, M., . . . Pirinen, M. (2017). Fine-scale genetic structure in finland. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 7(10), 3459-3468.
12. Kestilä, M., Ikonen, E., & Lehesjoki, A. E. (2010). [Finnish disease heritage]. [Suomalainen tautiperintö.] *Duodecim; Lääketieteellinen Aikakauskirja*, 126(19), 2311-2320.
13. Kittles, R. A., Perola, M., Peltonen, L., Bergen, A. W., Aragon, R. A., Virkkunen, M., . . . Long, J. C. (1998). *Dual origins of finns revealed by Y chromosome haplotype variation* doi:9443/10.1086/301831
14. Lynch, M. (2010). Evolution of the mutation rate. *Trends in Genetics*, 26 (8), pp. 345-352.

15. Nachman, M. W., & Crowell, S. L. (2000). Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans. *Genetics*, 156(1), 297.
16. Nevanlinna, H. R. (1972). The Finnish population structure A genetic and genealogical study. *Hereditas*, 71(2), 195-235.
17. Norio, R. (2003a). Finnish disease heritage I: Characteristics, causes, background. *Human Genetics*, 112(5-6), 441-456.
18. Norio, R. (2003b). Finnish disease heritage II: Population prehistory and genetic roots of Finns. *Human Genetics*, 112(5-6), 457-469.
19. Norio, R. (2003c). The Finnish disease heritage III: The individual diseases. *Human Genetics*, 112(5-6), 470-526.
20. Norio, R., Markkanen-Leppänen, M., & Sinivuori, E. (2000). *Suomi-neidon geenit: Tautiperinnön takana juurillemme johtamassa*. Helsingissä:
21. Sajantila, A., Salem, A. -, Savolainen, P., Bauer, K., Gierig, C., & Pääbo, S. (1996). Paternal and maternal DNA lineages reveal a bottleneck in the founding of the Finnish population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(21), 12035-12039.
22. Salmela E, Lappalainen T, Fransson I, Andersen PM, Dahlman-Wright K, Fiebig A, et al. (2008) Genome-Wide Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms Uncovers Population Structure in Northern Europe. *PLoS ONE* 3(10): e3519.
23. STM (2015) Improving health through the use of genomic data. Finland's genome strategy. Working Group Proposal. *Raportteja ja muistioita*. Lainattu 29.5.2019, saatavilla <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3598-3>
24. Tilastokeskus (2018) Ulkomaan kansalaiset. Lainattu 29.5.2019, saatavilla <https://www.tilastokeskus.fi/tup/maahanmuutto/maahanmuuttajat-vaestossa/ulkomaan-kansalaiset.html>
25. OLLIKAINEN V. ja UIMARI P. (2014) GEENIKARTOITUSOPAS CSC. Lainattu 29.5.2019, saatavilla <https://research.csc.fi/documents/48467/73374/geenikartoitusopas.pdf>
26. Womble, W.H. (1951). Differential systematics. *Science*, 114 (2961), pp. 315-322.

