

SUKUTUTKIMUKSEN MERKITYS LÄÄKETIETEESSÄ

Perintötekijät

Perintötekijät ovat jokaisen solun tumassa sijaitseva ohjeisto, jonka avulla tapahtuu - munasolun hedelmöitymisestä lähtien kuolemaan saakka - koko elimistön rakentuminen ja uusiutuminen, sekä kaikkien elintoimintojen säätely. Perintötekijät periytyvät jälkeläisille sukusolujen, siittiöiden ja munasolujen, kautta.

Kromosomi

Perintötekijät ovat solujen tumissa kromosomeissa, joita ihmisellä on kaksi 23:n kromosomin sarjaa, eli yhteensä 46 kappaletta. Kromosomit on numeroitu 1:stä 23:een. Kutakin kromosomia on kaksi kappaletta, joista toinen on peräisin äidiltä ja toinen isältä. Kunkin kromosomiparin jäseniä nimitetään toistensa vastinkromosomeiksi. Kaksi 46:sta kromosomista on ns. sukukromosomia; naisilla molemmat ovat X-kromosomeja, miehillä on yksi X-kromosomi ja yksi Y-kromosomi. Y-kromosomi on pieni, eikä siitä löydy vastingenejä monellekaan X-kromosomin geeneistä.

Geeni

Kromosomeissa sijaitseva perimä muodostuu edelleen pienemmistä osasista, geeneistä. Yksi geeni sisältää ohjeet yhden valkuaisaineen rakentamiseen. Tämä valkuaisaine on joko solujen ja kudosten rakennusmateriaalia tai solujen toimintoja ohjaava entsyymi. Koko 46:n kromosomin kromosomistossa on arveltu olevan noin 100 000 geeniä. Kussakin solutyypissä vain pieni osa näistä on käytössä. Esimerkiksi lihassolussa käytetään ainoastaan sellaisia geenejä, jotka ohjaavat lihaskudokselle ominaisten (kuten

supistumiskykyisten) valkuaisaineiden rakentamista.

Kuten kromosomejakin on kutakin geeniäkin ihmisellä kaksi kappaletta, yksi kummaltakin vanhemmalta. Näitä kutsutaan vastingeneiksi. Yhden geenin paikkaa kromosomissa nimitetään lokukseksi (paikaksi). Yhden geenin erilaisia muunnoksia sanotaan alleeleiksi. Jos molemmat vastingeenit ovat täsmälleen samanlaisia, sanotaan ihmisestä tämän geenin suhteen homotsygoottiseksi. Jos vastingeenit ovat eri alleeleja, on kyseessä heterotsygotia.

DNA

Kun 1950-luvulla kromosomien ja geenien tutkimuksessa edettiin mikroskooppitasolta molekyylyltasolle, havaittiin koko kromosomiston ja kaikkien 100 000 geenin muodostuvan orgaanisesta yhdisteestä deoksiribonukleinihaposta (eli DNA:sata), jonka emäspareihin ihmisen perimä on "kirjoitettu". Yksi geeni muodostuu keskimäärin 1000:sta emäsparista. Koko kromosomistossa arvioidaan olevan noin 3.5 miljardia emäsparia. DNA on rakenteeltaan kaksoiskierteinen juoste, joka ulottuu tiheään pakkautuneena kunkin kromosomin päästä päähän. Koko kromosomiston DNA:n pituudeksi suoraksi vapautettuna on laskettu yli 2 m.

Yhden emäsparin muutosta sanotaan mutaatioksi. Mutaatio voi aiheuttaa "tautigeenin", eli sen ohjein tuotettu valkuaisaine on epäkelpo rakennusaineksi tai toimimaton entsyymi. Sukusoluissa tapahtuvat mutaatiot siirtyvät jälkeläisiin. "Tautigeenistä" aiheutuu perinnöllinen sairaus.

Evoluutio

Luonnossa syntyy jatkuvasti mutaatioita, joista suurin osa osoittautuu epäkelvoiksi. Osa kuitenkin osoittautuu edullisiksi, ja tekevät geenistä aiempaa versiota paremman. Mutaation läpikäynyt geeni, eli uusi alleeli, voi tuoda yksilölle ominaisuuden, jolla se pärjää muita paremmin ympäristössään ja luontokappaleiden kamppailussa. Koko eliökunnan evoluutio perustuu mutaatioihin.

Perinnölliset taudit

Jokaisella on perimässään arviolta viisi resessiivisesti eli peittyvästi periytyvää taudin geeniä. "Suomalaisiksi taudeiksi" kutsutaan perinnöllisiä sairauksia, joita esiintyy vain suomalaisväestössä tai ovat muissa väestöissä huomattavasti harvinaisempia. Tällaisia tauteja tunnetaan tänä päivänä noin 30, ja uusia on tutkimuksen kautta löytynyt viime vuosina noin yksi vuodessa. Suomessa diagnosoidaan näitä sairauksia noin yksi tuhatta asukasta kohden vuodessa, yksittäistä tautia 1-10 vuodessa.

PERIITYMISTAVAT

1. Dominantti, eli vallitseva, periytyminen

Tässä periytymistavassa yksi "tautigeeni" riittää aiheuttamaan sairauden, vaikka vastingeeni terve. Myös toisella vanhemmista on sairaus. Seuraavan lapsen riski saada sairaus on 50%.

Sairaus näkyy jokaisessa sukupolvessa. Poikkeuksena on tapaukset, joissa geenillä on ns. epätäydellinen läpäisy (geenin vaikutus ei aina tule ilmi), tai jos kyseessä on tuore mutaatio. Negatiivinen luonnon valinta karsii "tautigeeniä".

Esimerkkejä tämän periytymistavan sairauksista:

- Marfanin oireyhtymä
- sarveiskalvon verkkomainen dystrofia
- familiaalinen hyperkolesterolemia.

2. Resessiivinen, peittyvä, peittyvä, periytyminen

Tässä periytymistavassa sairaus ilmenee vain homotsygootilla. Molemmat vanhemmat ovat heterotsygootteja, eli gee-

nin kantajia. Seuraavan lapsen riski saada sama sairaus on 25%. Periytyminen suvussa tapahtuu heterotsygoottien välityksellä, jotka itse ovat terveitä. Homotsygootit usein karsiutuvat, eli eivät elä sukukypsään ikään saakka.

Resessiivisesti periytyvät sairaudet eivät tyypillisesti ilmene läheskään jokaisessa sukupolvessa.

Esimerkkejä tämän periytymistavan sairauksista:

- synnynnäinen suomalaistyyppinen nefroosi
- AGU
- Sallan tauti.

3. X-kromosominen periytyminen

Sukupuoleen liittyvä periytyminen; jos X-kromosomissa on "tautigeeni", ilmenee sairaus miespuolisissa, koska y-kromosomista puuttuu vastingeeni. Naispuoliset suvun jäsenet geenin kantajia, mutta itse terveitä.

Esimerkkejä tämän periytymistavan sairauksista:

- retinoskiisi
- hemofilia A.

4. Poly- eli monigeeninen periytyminen

Useat ihmisen ominaisuuksista ovat useamman kuin yhden geenin säätelemiä. Tällöin on kyse polygeenisestä periytymisestä. Esimerkkinä tällaisista ominaisuuksista on älykkyys. Myös sairaus voi olla useamman geenin aikaansaama. Esimerkkinä tällaisista sairauksista on perinnöllinen rasva-aineenvaihdunnan häiriö, ns. polygeeninen hyperlipidemia.

SUOMEN VÄESTÖRAKENNE

Isolaatio, eristyneisyys

Tyypillistä Suomen väestölle on pienuus, eristyneisyys ja pysyvyys. Perustajaväestön muutto Suomenlahden eteläpuolelta tapahtui 1100-luvulle mennessä. Perustajaväestön määrä on ollut pieni, todennäköisemmin kymmeniä tuhansia, mutta ei satoja tuhansia. 1100-luvun jäl-

keen uutta muuttoliikettä on ollut erittäin vähän.

Suomeen muuttaneet ja heidän jälkeläisensä muodostavat perusisolaatin. Tämä tapahtui ennen 1500-lukua. 1500-luvun jälkeen muuttoliike jatkui rannikolta ja Savosta maan sisäosiin ja väestö jakaantui pienempiin ja pienempiin yhdyskuntiin, kyliin. Näin muodostui jälki-isolaatit. Suomen maaseudulle ominainen harva asutus sai alkunsa.

1500-luvulta lähtien maaseudun väestö on ollut hyvin pysyvää. Muuttoliikettä kylistä tapahtui vain poispäin, kaupunkiin. Vasta elinkeinoelämän muututtua maatalousvaltaisesta teollisuusvaltaiseksi alkoi väestön runsaampi muuttoliike, ja sen myötä isolaattien purkautuminen. Suomessa tämä tapahtui myöhään ja voimistui vasta 1950-luvulta lähtien.

Vaikka muuttoliike maan sisällä teollistumisen myötä on ollut vilkasta, on muuttoliike ulkomailta Suomeen ollut erittäin vähäistä. Näin Suomi on edelleen säilynyt perusisolaattina.

Taulukko 1. Suomen väestömäärän kehitys ja maaseutuväestön osuus 1740 - 1950.

Vuosi- kymmen	Asukas- luku	Maaseutuväestön osuus Koko maa	Vaasan 1.
1740	500 000		
1820	1 000 000		
1880	2 000 000	91%	95%
1910	3 000 000	85%	92%
1950	4 000 000	68%	81%

Isolaation merkitys

Perinnöllisyystieteen termillä ilmaistuna väestöisolaatissa vaikuttaa sattuman sysäys: isolaatissa tapahtuu resessiivisten eli peittyvästi periytyvien tautien rikastuminen, koska homotsygotian todennäköisyys kasvaa. Toisaalta samalla mekanismilla tapahtuu myös tautien katoa.

Suomen jälki-isolaateissa sukulaisuus on erittäin todennäköinen viimeisten 10-sukupolven sisällä, koska puoliset haettiin samasta pitäjästä, ja usein samasta kylästäkin. Toisaalta on huomattava, että homotsygoottisen taudin esiintyminen ei kerro sukulaisuudesta, vaan geenin rikastumisesta väestössä.

Taulukko 2. Suomalaiset perinnölliset taudit. Näitä tunnetaan ainakin 30. Listassa vain osa. Tähän mennessä kuvattu n. 2700 potilasta.

Kuv.=kuvattu, Insid.=esiintyvyys, per.=periytyminen

AR= ei-sukukromosomaalinen peittyvä

AD= ei-sukukromosomaalinen vallitseva

XR= kromosomissa peittyvästi

Tauti	Kuv.	Insid	Per.
Synnynnäinen nefroosi	300	1:8000	AR
Retinoskiisi	300		XR
Sarveiskalvon verkkom. dystrofia	300	1.5000	AD
Aspartyyli-glukosaminuria	190	1:26000	AR
Diastrofinen dysplasia	140		AR
Progress. myoklonus-epilepsia	120	1:20000	AR
Koroideremia	114		XR
Infantiili keroidi li-pofuskinoosi	107	1:13000	AR
Meckelin oireyhtymä	100	1:13000	AR
Rusto-hiushypoplasia	70		AR
Sallan tauti	70		AR
HOGA	70		AR
APECED	70	1:25000	AR
Mulibrey-nanismi	54		AR
Kloridiripuli	33		AR
Fruktoosi-intoleranssi	30		AR
Non-ketoottinen hyperglysinemia	27	(1:12000)	AR
Muscle-eye-brain disease	21		AR
Lysinuurinen proteiini-intol.	32	1:60000	AR

Noin puolet näistä taudeista on kuolemaan johtavia. Yksi kolmannes jää kehitysvammaiseksi. Yksi kolmannes kärsii näön puutoksesta. Osaa voidaan auttaa munuaisen tai maksan siirrolla. Osassa tauteja on mahdollisuus sikiödiagnostiikkaan.

Toisaalta sattuman sysäyksen ja isolaation seurauksena Suomen väestöstä on lähes kadonnut tauteja, jotka muualla Euroopassa ovat yleisiä perinnöllisten tautien joukossa.

Taulukko 3. Perinnöllisiä tauteja, jotka ovat Suomen väestössä muuhun Eurooppaan nähden harvinaisia.

Fenyylketonuria
Sirppisoluanemia
Albinismi
Galaktosemia
Tay-Sachs'in tauti
Kystinen fibroosi

Tulevaisuus

Jälki-isolaateissa esiintyvät resessiiviset taudit vähenevät väestön sekoittuessa, isolaattien purkautuessa.

Perusisolaatissa esiintyvät taudit eivät vähene, jos muuttoliike Suomeen pysyy olemattomana ja uusien geenien sekoittumista suomalaisväestöön ei tapahdu.

Uusia "suomalaisia" tauteja löytyy edelleen. Tautigeenin kantajuuden selvitys mahdollistuu yhä useampien tautien kohdalla.

SUKUTUTKIMUKSEN MERKITYS PERINNÖLLISTEN TAUTIEN SELVITTELYSSÄ

Perustutkimus

Selvittää:

1. "Uuden" sairauden periytyvyys
2. "Tautigeenin" jakautuminen väestössä
3. Mahdollisen yhteyden selvittäminen samanlaisen taudin muihin isolaatteihin

Kliininen sairaalatyö

Sukututkimuksesta voi olla apua diagnoosin varmistamisessa (tyrosinemiapotilaan isovanhemmat eivät voi olla lapsista eivätkä Sallan-tautipotilaan isovanhemmat Pirkkalasta).

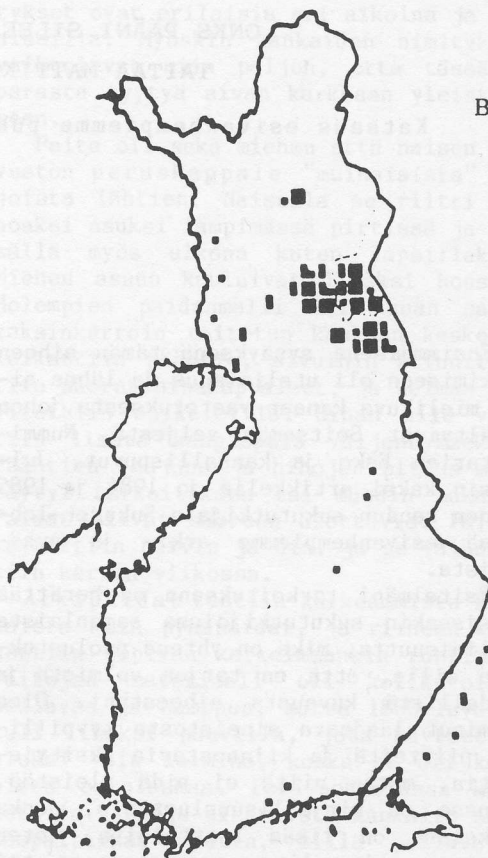
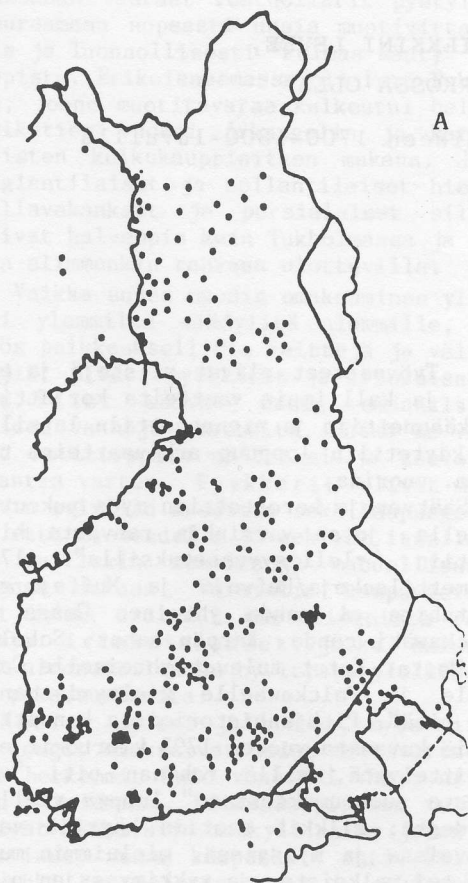
LÄHDEKIRJALLISUUS

Markkanen M, Isaksson R, Norio R. Erikoista suvussamme - suomalainen tautiperintö lyhyesti.
Duodecim 1987; 103: 1434-63.

Nevanlinna HR. Suomen väestörakenne - geneettinen ja genealoginen tutkimus. Kansaneläkelaitoksen julkaisuja
Sarja A:9, 1973

Norio R. Kliinikon genetiikka.
Duodecim 1972; 88: 15-23.

Palo J. Suomalaisille tyypilliset perinnölliset neurologiset sairaudet. Suomen Lääkärilehti 1988; 43(25): 2279-82.



M. Markkanen, R. Isaksson ja R. Norio

Kuva 1. Esimerkit Suomen perusisolaatissa ja jälki-isolaatissa rikastuneesta resessiivisesti periytyvästä sairaudesta.

A. aspartyyli-glukosaminuria (AGU), B. Sallan tauti.