

HELENA KÄÄRIÄINEN
tutkimusprofessori,
perinnöllisyyslääketieteen
erikoislääkäri
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos,
Genomiikka ja biomarkerit -yksikkö

TEPPO VARILO
dosentti, terveydenhuollon
erikoislääkäri, kliininen opettaja
Helsingin yliopisto,
lääketieteellisen genetiikan ja
perinnöllisyyslääketieteen osasto

KIRJALLISUUTTA

- 1 Perheentupa J, toim. Suomalainen tautiperintö. Duodecim 1972;88:1-166, teemanumero.
- 2 Norio R, Nevanlinna HR, Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland; rare flora in rare soul. Ann Clin Res 1973;5:109-41.
- 3 Norio R. Suomi-neidon geenit. Keuruu: Otavan kirjapaino Oy 2000.
- 4 Peltonen L, Jalanko A, Varilo T. Molecular genetics of the Finnish disease heritage. Hum Mol Genet 1999;8:1913-23.

Onko suomalainen tautiperintö muuttumassa?

- Suomalainen tautiperintö tarkoittaa harvinaisia, yhden geenin virheestä johtuvia tauteja, jotka ovat Suomessa yleisempiä kuin muualla.
- Käsite sisältää sen, että eräitä muualla yleisiä vastaavia tauteja puuttuu suomalaisilta lähes täysin.
- Kaupungistuminen ja globaali liikkuvuus muuttavat näiden tautien esiintymistä.
- Genomiikka tarjoaa uusia mahdollisuuksia niiden ehkäisyyn.

Käsitettä suomalainen tautiperintö käytettiin ensimmäisen kerran vuonna 1972 (1). Sen synty liittyi vahvasti Helsingin lastenkliniikkaan ja pediatriaan. Vuotta myöhemmin asia esiteltiin kansainväliselle lukijakunnalle (2).

Tautiperinnön syynä on asutushistoriamme: pysyvää kylä- ja myöhemmin kaupunkiasutusta on ollut parituhatta vuotta. Asukkailla oli oma geeniperimänsä, jossa oli jokunen erikoinen geenivirhe. Toisaalta jokin muualla melko yleinen mutaatio saattoi puuttua.

tutkimus tuli mukaan 1990-luvulla, jolloin geeni toisensa jälkeen aluksi paikannettiin perimään, ja lopulta ne onnistuttiin tunnistamaan ja löytämään tauteja aiheuttavat mutaatiot.

Työhön innosti suomalaisen tautiperinnön käsite, mutta asutushistoriallinen tausta oli loistava työkalu geenien paikantamisessa (4-6). Nykyisin väestön geeniperimää, varianttien esiintymistä ja alueellista rikastumista voidaan selvittää myös genomitietokantojen avulla (7). Tulokset viittaavat siihen, että vastaavalla väestökohtaisten geenivarianttien rikastumisella voi olla merkitystä myös kansantaudeissa (8).

Tautiperinnön syynä on asutushistoriamme.

Väestö on ollut poikkeuksellisen eristynyttä maantieteellisten, kielellisten ja kulttuuristen syiden takia. Nälkävuodet ja sairaudet ovat tilapäisesti vähentäneet alun perinkin pientä väestöä ja siten kapeuttaneet geeniperimäämme.

Lähes tyhjillään ollut Sisä-Suomi asutettiin Kustaa Vaasan tuella 1500-luvulla niin, että kullekin paikkakunnalle muutti vain muutama perhe. Siten kaikki jälkeläiset olivat tuolla alueella vähintään kaukaista sukua keskenään.

Nämä poliittiset ja sattumanvaraiset seikat johtivat usein joidenkin mutaatioiden rikastumiseen tietyille alueille (3). Ilmiö heijastuu tautiperinnön esiintymiseen vieläkin: olipa potilas syntynyt missä päin Suomea tahansa, hänen juurensa johtavat useimmiten maan siihen kolkkaan, jonne taudin mutaatio on rikastunut (kuvio 1).

Tautiperinnön tautien tutkiminen perustui aluksi taitavaan kliiniseen työhön ja sukutaustojen selvittämiseen kirkonkirjojen avulla. Geeni-

Tautiperinnön taudit

Ensimmäisissä julkaisuissa tautiperintöön katsottiin kuuluvan parikymmentä tautia, sittemmin lukumäärä on lähes kaksinkertaistunut. Kokoelman alkuperäinen ”kriteeri” oli, että tautia esiintyi Suomessa selvästi enemmän kuin väkilukuun suhteutettuna voisi olettaa.

Toinen tyyppipiirre ilmeni, kun tautien geenitaustat yksi toisensa jälkeen opittiin tuntemaan. Monogeenisten tautien taustalla tiedetään yleensä olevan suuri joukko tietyn geenin erilaisia mutaatioita. Esimerkiksi länsimaaisessa väestössä yleistä peittyvästi peittyvää kystistä fibroosia aiheuttavasta *CFTR*-geenistä tunnetaan parituhatta erilaista varianttia. Niistä ainakin parinsadan on osoitettu aiheuttavan tätä tautia (9).

Isoloituneessa suomalaisessa väestössä tilanne on usein aivan toisenlainen. Erityisesti suomalaisen tautiperinnön tauteja aiheuttaa lähes aina yksi yhteiseltä esivanhemmalta peritty ns. valtamutaatio. Ne ovat usein pistemutaatioita, jotka muuttavat geenin toimimattomaksi. Potilas on perinyt tällaisen joko kummaltakin van-

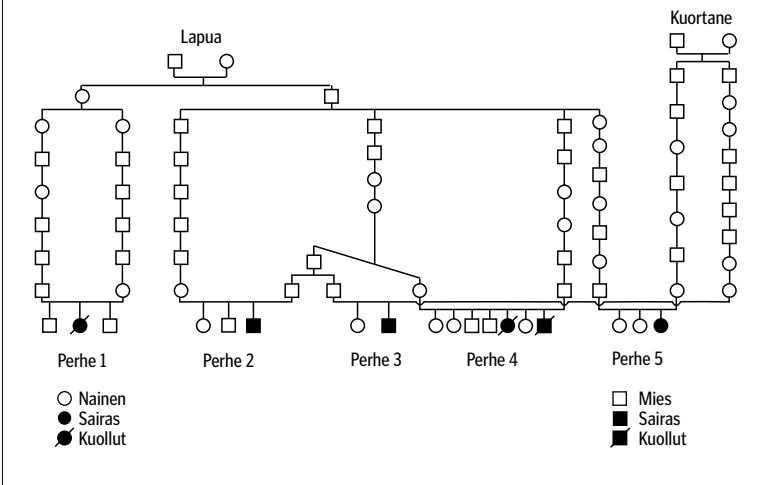
- 5 de la Chapelle A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland. J Med Genet 1993;30:857-65.
- 6 Varilo T. Geenit populaatioissa ja muuttuvan suomalaisen väestön erityispiirteet. Kirjassa: Aittomäki K, Moilanen J, Perola M, toim. Lääketieteellinen genetiikka, 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016;321-47.
- 7 Chheda H, Palta P, Pirinen M ym. Whole-genome view of the consequences of a population bottleneck using 2926 genome sequences from Finland and United Kingdom. Eur J Hum Genet 2017;25:477-84.
- 8 Lim ET, Würtz P, Havulinna AS ym. Distribution and medical impact of loss-of-function variants in the Finnish founder population. PLoS Genet 2014;10(7):e1004494.
- 9 Dechecchi MC, Tamanini A, Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. Ann Transl Med 2018; 6:334-47.

VERTAISARVIOITU



KUVIO 1.

Potilaan juuret ja mutaation rikastuminen



- 10 Kestilä M, Ikonen E, Lehesjoki AE. Suomalainen tautiperintö. *Duodecim* 2010;126:2311–20.
- 11 Polvi A, Linturi H, Varilo T ym. The Finnish Disease Heritage Database (FinDis) update – a database for the genes mutated in the Finnish Disease Heritage brought to the next-generation sequencing era. *Hum Mutat* 2013;11:1458–66.
- 12 <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/haart/vk/varilo/>
- 13 Trotta L, Hautala T, Hämäläinen S ym. Enrichment of rare variants in population isolates: single AICDA mutation responsible for hyper-IgM syndrome type 2 in Finland. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1473–8.
- 14 Salonen, R, Norio, R. The Meckel syndrome in Finland: epidemiologic and genetic aspects. *Am J Med Genet* 1984;18:691–8.
- 15 Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M ym. The mutation spectrum in REQL4 diseases. *Eur J Hum Genet* 2009;17:151–8.
- 16 Banning A, Schiff M, Tikkanen R. Amlexanox provides a potential therapy for nonsense mutations in the lysosomal storage disorder Aspartylglucosaminuria. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864:668–75.
- 17 Cukras C, Wiley HE, Jeffrey BG ym. Retinal AAV8-RS1 Gene Therapy for X-Linked Retinoschisis: Initial Findings from a Phase I/II Trial by Intravitreal Delivery. *Mol Ther* 2018;26:2282–94.
- 18 Kääräinen H. Geeniseulonnat osaksi perhesuunnittelua. *Suom Lääkäril* 2016;71:1128–9.

hemmaltaan tai – harvemmin – toiselta vanhemmaltaan on periytynyt kyseisen geenin jokin harvinaisempi mutaatio (10). Tietoa tautiperinnön taudeista ja erityisesti niihin liittyvistä mutaatioista voi etsiä FinDis-tietokannasta (11) (www.findis.org).

Suomalaisten tautien tunnistamista ja liittämistä tautiperintökäsittelyyn on perinteisesti kuvattu ns. Perheentuvan portailla (kuvio 2). Tautiperintöön kuuluu sairauksia lukuisilta lääketieteen erikoisaloilta. Useimmille ei ole hyvää suomenkielistä nimeä, ja käytetyt nimet ovat vuosien kuluessa vaihdelleet. Nimi on saatettu alun perin antaa löytäjän mukaan (esim. Mertojan tauti), ja muuttaa se myöhemmin taudin oireita tai patofysiologiaa kuvaavaksi (perinnöllinen gelsoliiniamyloidosis). Nimet eri ajoilta saattavat myös olla käytössä rinnakkain.

Karkeasti pääoireen mukaan luokitellen tautiperinnön taudeista kuusi on sikiöaikana tai vastasyntyneenä kuolemaan johtavia, 13 on luokiteltavissa eteneviksi keskushermoston sairauksiksi, neljä on eri syistä johtuvia kasvuhäiriöitä ja neljä aineenvaihdunnan häiriöitä. Joukossa on myös neljä silmätauti, suomalaisille tyyppinen kuurosokeuden muoto sekä muutama tässä luokittelematon sairaus. Useat sairauksista ovat monioireisia.

Taudeista kaksi on autosomissa vallitsevasti periytyviä, kaksi sukupuoleen liittyvästi periyty-

viä ja muut ovat autosomissa peittyvästi periytyviä. Viimeksi mainittujen kantajatiheydet väestössä vaihtelevat: tavallisimmassa taudissa kantajia on Suomessa noin 1/45, mutta monissa paljon vähemmän.

Tietyillä paikkakunnilla kantajatiheys voi kuitenkin olla huomattavan suuri. Esimerkiksi lapsuusiän neuronaalisen seroidilipofuskinosisin (vLINCL) mutaatio on rikastunut pienelle alueelle Etelä-Pohjanmaalle, jossa paikallinen kantajatiheys on 1/25. Pohjoisen epilepsian mutaation juuret taas johtavat Kainuuseen.

Synnynnäisen nefroosin (CNF) mutaatiota esiintyy toisaalta melko tasaisesti koko maassa. Tämä selittyy siitä, että mutaatio oli suomalaisessa väestössä jo varhain ja levisi kyläasutuksen vakiintuessa parituhatta vuotta sitten (12). Kun taudeista koottiin esiintyvyystietoja 20–30 vuotta sitten, niistä tavallisimpiin sairastuvia syntyi noin 2–3/vuosi. Määrät ovat saattaneet hiukan pienentyä, mutta tarkkoja tilastoja ei ole mm. siksi, että nämä sairaudet katoavat ICD10-koodistossa osaksi suurempia tautiryhmiä, kuten muutkin harvinaistaudit.

Löytyykö uusia tauteja yhä?

Onko suomalainen tautiperintö keksijöidensä eläköidyttyä ”lukkiutunut”, vai voiko sieltä poistaa tai sinne lisätä tauteja? Kuka on käsitteen portinvartija nykyään?

Silloin tällöin löydetään muutamia perheitä, joilla on harvinainen sairaus ja sen taustalla yksi vain Suomessa havaittu mutaatio. Tällaisten tapauksien on saatettu ehdottaa edustavan tautiperinnön uusia tauteja (13).

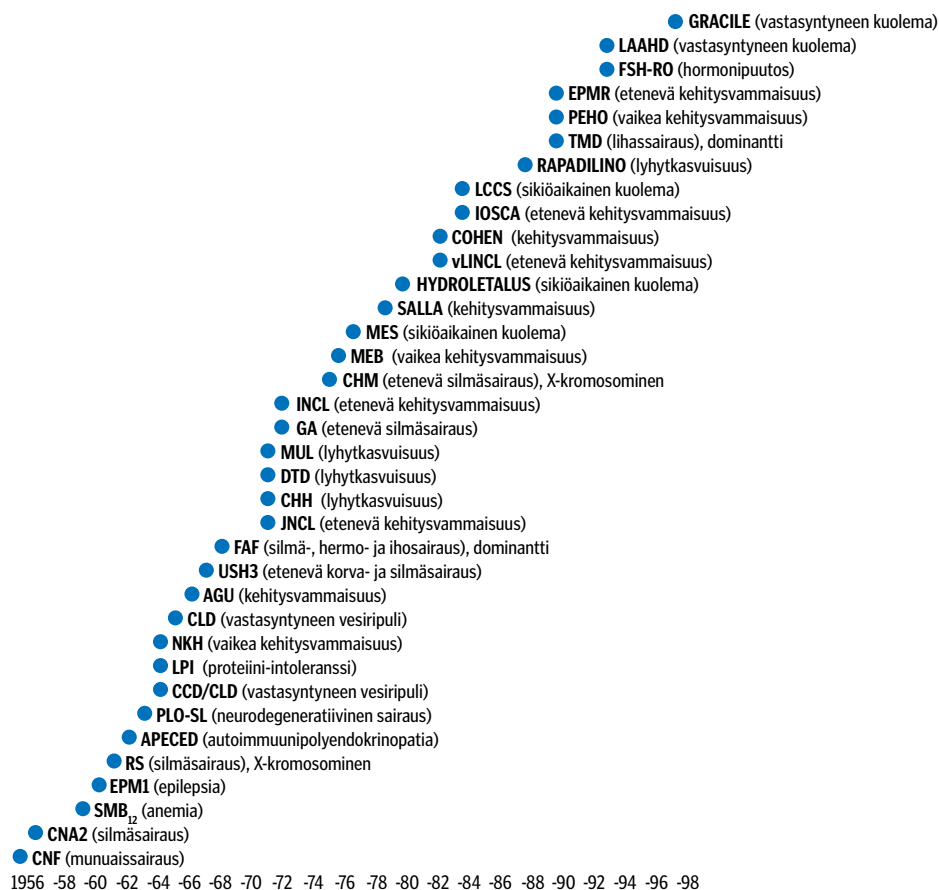
Muutamia yksittäisiä tautitapauksia ei perinteisesti ole kelpuutettu tautiperintöön, vaan sairautta on pitänyt olla suunnilleen kymmenessä perheessä. Toisaalta molekyylogeneettinen tutkimus koko ajan rikkoo ja järjestää uudelleen tautientiteettejä. Esimerkiksi suomalaisen tautiperintöön mahdutettu Meckelin oireyhtymä (14) ei olekaan yksi, yhden geenin virheistä johtuva sairaus. Tähän erikoiseen le-taaliin fenotyyppiin kuuluvat enkefaloseele, ylimääräiset sormet ja kystiset munuaiset. Meckelin oireyhtymään liittyy useita geneejiä, ja siihen saattavat eri perheissä johtaa mutaatiot eri geneeissä. Suomalaisiltakin potilailta on löytynyt kaksi erilaista geenitaustaa. Fenotyyppin runsas esiintyminen Suomessa ei siten

- 19 Rajantie J. Mitä suomalaisen lääkärin tulee tietää talassemioista. *Duodecim* 2010;126:1137–44.
- 20 Valles SA. Heterogeneity of risk within racial groups, a challenge for public health programs. *Prev Med* 2012;55:405–8.
- 21 Aymé S, Bellet B, Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:35.

 KUVIO 2.

Perheentuvan portaat

Alkuperäinen kuvio: Teppo Varilo, 1999



selitykään yhdellä väestöön rikastuneella mutaatiolla. Tuleeko tautia silti käsitellä yhtenä tautina tautiperinnön listoilla?

Toisenlaisen kysymyksen herättää pienikasvuisuutta, rakennepoikkeavuuksia ja syöpäalttiutta aiheuttava Rapadilino-oireyhtymä (15), jota esiintyy lähes yksinomaan Suomessa. Tautia aiheuttaa Suomessa vähintään toiselta vanhemmalta peritty valtamutaatio *RECQL4*-geenissä, jonka muunlaiset mutaatiot yleensä johtavat hieman erilaisiin fenotyyppihin. Suomessa ei ole juuri koskaan tavattu näitä fenotyyppisiä. Tulisiko siis puhua *RECQL4*-geenin mutaatioista aiheutuvasta fenotyyppi- jatkumosta, joka ei ole meillä sen yleisempi kuin

muuallakaan, vai erityisestä meille rikastuneesta Rapadilino-oireyhtymästä?

Suomalaisten tautien listan tulee hyvin käytännöllisesti ajatellen hyödyttää klinikoita ja potilaita. Käsitteen hyödyllisyyttä ehkä vähentäisi tautien liian pikkutarkka yhdistäminen tai jakaminen ja listan muuttelu usein. Sosiaali- ja terveysministeriön työryhmä uusii harvinaisten sairauksien kansallista ohjelmaa parhaillaan. Tässä yhteydessä on tarkoitus jakaa näihin sairauksiin liittyviä kansallisia koordinaatiotehtäviä eri toimijoille. Keskustelussa on nostettu esiin esimerkiksi suomalaisen tautiperinnön tautien luettelon ja tauteihin liittyvän varianttietokannan ylläpitäminen.

Tyypillisiä oireita ei ole

Valtaosa suomalaisen tautiperinnön taudeista on pediatria – jotkut ilmenevät jo raskauden aikana. Ne ovat kaikki harvinaisia ja niihin perehtymättömälle hankalasti diagnosoitavia. Kokonaisuutena ne ovat varsin kirjava ryhmä, eikä niille siksi ole mahdollista listata tyypillisiä oireita.

Mutaatiotaustaltaan vanhimpien tautien geenivirheet ovat jakautuneet varsin tasaisesti väestöön.

Kun epäily harvinaisesta taudista herää, kannattaa harkita potilaan lähettämistä keskukseen, jossa näiden tautien diagnosoimista on runsaasti kokemusta. Kaikissa yliopistosairaloissa on harvinaisten sairauksien yksikkö, joka osaa neuvoa eteenpäin hoitopolulla.

Kun oikeaa perinnöllistä tautia osataan epäillä, diagnoosi on usein varmistettavissa tutkimalla tietty geeni tai ennalta tunnettu mutaatio. Jos oirekuva ei suoraan ohjaa epäilemään oikeaa tautia, diagnostiikka aloitetaan usein sopivalla geenitestipaneelilla tai suoraan genomilaajuisella testillä, esimerkiksi eksomisekvensoinnilla. Myös näillä keinoilla diagnoosi löytyy.

Katoaako tautiperintö?

Suomessa on nyt noin 5,5 miljoonaa asukasta, joista lähes 40 % asuu kaupungeissa. Etenkin nuoret muuttavat koulutus- ja työpaikkojen ohjaamana kasvukeskuksiin. Yhä harvemmin sattuukin, että perhettä perustavan parin esivanhemmat ovat samoilta seuduilta. Myös maahanmuutto on lisääntynyt niin, että yksi kymmenestä Suomessa vakituisesti asuvasta 25–44-vuotiaasta ei ole juuriltaan suomalainen (<http://tilastokeskus.fi/index.html>). Nämä seikat laimentavat geneettistä isolaatiota ja ovat siten geneetikolläkäarin näkökulmasta positiivinen ilmiö.

Koska asutus ja väestöpohja muuttuvat, peittyvästi periytyvien tautien esiintyvyys pienenee hitaasti, vaikka niitä aiheuttavat mutaatiot säilyvät suomalaisessa väestössä. Huomattava osa väestöä elää yhä maaseudulla sukujensa synnyinsijoilla, joten tautien pulpahtelu esiin ei lakkaa kokonaan. Lisäksi mutaatiotaustaltaan vanhimpien ja siksi yleisimpien tautien geenivirheet ovat jakautuneet varsin tasaisesti väestöön.

Toisaalta muuttoliike ei vaikuta tautiperinnön vallitsevasti ja X-kromosomisesti periytyvien tautien ilmaantumiseen. Se riippuu vain yksittäisten potilaiden tai suvun kantajanaisten perhesuunnittelusta. Potilaita ilmaantuu vastedeskin.

Suomalaisen tautiperinnön tautien tutkimusta tulisi siten jatkaa päämääränä löytää etenkin uusia hoitokeinoja. Asparyyglukosaminuriaan eli AGU-tautiin on meneillään tutkijalähtöinen lääkehoitokokeilu, jossa toiveena on potilaiden elämänlaadun parantaminen (16). Retinoskiisin lasiaisensisäisen geenihoidon kokeilu on jo faasi I/IIa:ssa (17).

Lopuksi

Geenitutkimusten halventuminen ja yleistymisen nopeuttanut ja tarkentanut tautiperintöön kuuluvien tautien diagnostiikkaa ja luo mahdollisuuksia primaaripreventioon.

Näiden tautien taustalla olevien mutaatioiden seulominen on poikkeuksellisen yksinkertaista, koska mutaatiokirjo on niin kapea. Joillakin diagnostisilla laboratorioilla on jo hyvät valmiudet tarjota suomalaisen tautiperinnön kantajaseulontoja jopa väestötasolla. Nämä seulonnat ovat jo tarjolla joillakin yksityisklinikoilla.

Kun perhettä perustettaessa voi saada selville mahdolliset suomalaisen tautiperinnön valtamutaatioiden kantajuudet, yhä useammat käyttävät tätä mahdollisuutta. Kantajapariskunnan perhesuunnittelua voi helpottaa se, että koeputkihedelmoityksen ja alkioestauksen avulla voidaan välttää raskaudenkeskeytyksiä.

Kansallinen genomistrategia korostaa, että geenitestien tulisi olla tasa-arvoisesti koko väestön käytettävissä. Tämä puoltaisi myös joidenkin tautiperinnön tautien kantajaseulonnan tarjoamista koko väestölle (<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3586-0>). Se ehkä myös vähentäisi suomalaisille huonosti soveltuvien kantajaseulontojen ostamista ulkomaisilta verkkosivuilta.

Uusia mahdollisuuksia seulontoihin tarjoutuu, kun koko genomien sekvensointi kenties integroidaan terveydenhuoltoon tulevina vuosikymmeninä. Kantajien tunnistaminen kaikkine seuraamuksineen herättää toki monia kysymyksiä ja vaatii perusteellista yhteiskunnallista keskustelua ja harkintaa (15).

Toisaalta Suomeen saapuu maahanmuuttajien mukana meillä aikaisemmin hyvin harvi-

SIDONNAISUDET

Helena Kääriäinen: Konsultointi (Blueprint Genetics), työsuhde (THL), luentopalkkiot (Orion), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Duodecim), Suomen edustaja EU-komission Board of Member States for ERNs -ryhmässä.
Teppo Varilo: Ei sidonnaisuuksia.

naisten tautien geenejä. Esimerkiksi alun perin hyvin harvinainen talassemia on muuttunut selvästi yleisemmäksi. Jorvin sairaalan lastenhematologian poliklinikassa tutkittiin jo vuonna 2010 kirjoitetun raportin mukaan vuosittain 10–15 tällaista potilasta noin 100 000 lapsen alueelta (16).

Terveystieteiden tutkimuskeskus (TUT) tunnistaa suomalaiset harvinaistaudit, mutta oppia samalla tunnistamaan ja hoita-

maan geneettisesti erilaisten populaatioiden sairauksia (17). Koko maassa ollaan ottamassa käyttöön harvinaiset taudit tunnistava ns. Orpha-koodisto (18), joten lähivuosina voidaan terveydenhuollon rekistereistä seurata suomalaisen tautiperinnön mahdollista muuttumista, harvinaisten tautien ilmaantuvuutta ja näistä johtuvaa terveydenhuollon palvelujen käyttöä maan eri puolilla. ●

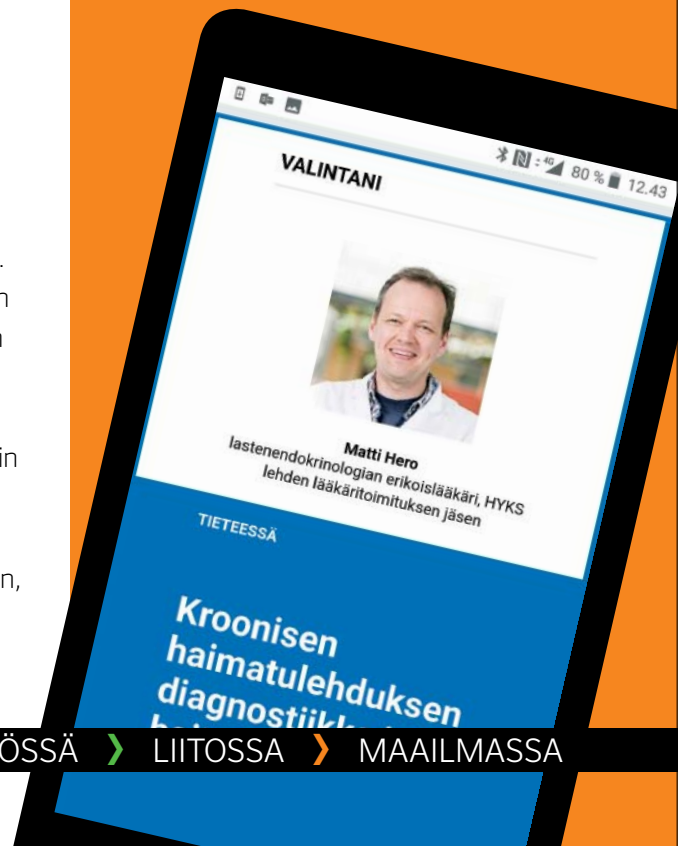
[English summary](#) | www.laakarilehti.fi | in english
Is the Finnish Disease Heritage changing?

Kollega vinkkaa lukemista!

Tarkastele Lääkärilehteäsi vaihteeksi toisin silmin. Verkon Valintani-palstalla kollega vinkkaa tuoreen lehden kiinnostavimman artikkelin. Lukuvinkki on mukana myös perjantain uutiskirjeessä.

Kollegan ääni kuuluu verkossa myös ajankohtaisiin aiheisiin pureutuviissa kommenttikirjoituksissa.

Osuvan kommentin, samoin kuin muunkin sisällön, voit myös jakaa somessa, kun olet kirjautunut Fimnet-tunnuksillasi.



➤ AJASSA ➤ TIETEESSÄ ➤ TYÖSSÄ ➤ LIITOSSA ➤ MAAILMASSA

HELENA KÄÄRIÄINEN

Research Professor, specialist in clinical genetics
National Institute for Health and Welfare, Genomics and Biomarkers Unit

TEPPO VARILLO

Is the Finnish Disease Heritage changing?

A group of 36 monogenic diseases which are more frequent in Finland than in any other population have been named the Finnish Disease Heritage. On the other hand, some autosomal recessive diseases which are rather prevalent in other Western countries are practically absent in Finland. The phenomenon behind the Finnish Disease Heritage is the founder effect, a unique genetic constitution caused by the small founder population, along with geographical isolation due to the very northern location of the country, repeated population bottlenecks, local isolates within the country and also cultural isolation due to religious and language boundaries. Increased mobility of people within the country and across borders dilutes the genetic isolates, which is assumed to slowly decrease the incidence of the diseases. The first steps towards orphan drugs for these diseases aim at alleviating the symptoms while the emerging genomic tools offer new possibilities for primary prevention of these diseases.