



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Helsevitenskapelige fakultet

Den finske sykdomsarven

En litteraturstudie av de populasjonsgenetiske mekanismene som har formet den finske genetiske strukturen

Håkon Barlindhaug

Masteroppgave i medisin (MED-3950), juni 2019



Forord


Fra første studieår har jeg fattet stor interesse for det genetiske fagfeltet. Interessen ble styrket når jeg på andre studieår valgte å skrive om pre-implantasjonsdiagnostikk under veiledelse av professor Øivind Nilssen. Samme person introduserte meg for den *finske sykdomsarven* som jeg nå skal presentere.

Opgaven er en litteraturstudie som starter bredt og tar for seg elementær genetikk og hvordan ulike mekanismer presser fram den genetiske sammensetningen som ses i dag. Videre skal disse mekanismene *appliseres* til Finlands historie i forsøk på å forstå hvorfor Finland i dag kan ha en genetisk struktur som ikke kan sammenlignes med noe annet land i Europa.

Under arbeidet med oppgaven er det tydelig at det genetiske fagfeltet fortsatt er i startfasen. Det er mye som ikke vites om våre 46 kromosomer, men forskningen foregår i rekordtempo og det som for bare noen år siden virket som *science fiction* er i dag en realitet. Det som i dag oppgis som fakta neste år kan være en feil antagelse. Nettopp dette illustrerer det som er utfordrende og interessant ved å jobbe med genetikk.

Når jeg nå leverer min oppgave vil jeg takke professor Øivind Nilssen som har vært hovedveileder og min biveileder Hilde Monica Stensland, PhD. Sammen har de veiledet, funnet gode kilder og kommet med verdifulle input. Samtidig må det gis takk til frøken Linn-Sofi og mamma Stine for korrekturlesning.

Sist og minst må mine medstudenter Isabell, Øyvind og Elias takkes for noe faglig hjelp, men hovedsakelig for sosialt samvær på *the lab* gjennom skriveprosessen.


Håkon H. Barndhaug

Tromsø 01.06.2019

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	<i>Hva er The Finnish Disease Heritage?.....</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Finsk historie og demografi.....</i>	<i>2</i>
1.3	<i>Hvordan genfeil fører til sykdom.....</i>	<i>4</i>
1.4	<i>Den genetiske sammensetningen i en populasjon.....</i>	<i>5</i>
1.4.1	Single nucleotide polymorphism og haplotype.....	6
1.4.2	Mutasjoner.....	6
1.4.3	Kromosomal overkrysning og koblingsulikevekt.....	7
2	Formål.....	9
3	Material og metode.....	9
3.1	<i>Søkene.....</i>	<i>10</i>
3.2	<i>Referanser fra utvalgte artikler.....</i>	<i>10</i>
4	Resultat.....	11
4.1	<i>Utvikling av genetisk variasjon over tid.....</i>	<i>11</i>
4.1.1	Mutasjoner og mutasjonsrater.....	11
4.1.2	Seleksjon.....	12
4.1.3	Genetisk drift, migrasjon og flaskehals.....	13
4.2	<i>Genetikk i isolerte populasjoner.....</i>	<i>15</i>
4.2.1	Hva kjennetegner isolerte populasjoner?	15
4.2.2	Lignende fenomener andre steder i verden.....	18
4.2.3	Nytteverdi i genetisk forskning / Sykdommer i isolater.....	19
4.3	<i>Den finske sykdomsarven.....</i>	<i>20</i>
4.3.1	Hvor kommer finnene fra	21
4.3.2	Intern migrasjon som FDHs grunnlag	22
4.3.3	FDH mutasjonene	23
4.3.4	Den finske innavlskoeffisienten.....	26
4.3.5	Utvalgte FDH.....	26
4.3.6	FDH i dag og framtidsutsikter	29
5	Diskusjon.....	31
5.1	<i>Populasjonsgenetiske mekanismer.....</i>	<i>31</i>
5.2	<i>Isolerte populasjoner.....</i>	<i>32</i>

5.3	<i>Finlands unike genetikk</i>	33
6	Konklusjon	37
7	Referanseliste	38
8	Vedlegg	43
8.1	<i>Tabeller</i>	43
8.2	<i>Figurer</i>	44
8.3	<i>Artikkelsammendrag/kunnskapsevaluering</i>	49

Sammendrag

Bakgrunn: Finland ligger i nordre del av et Europa som i flere årtusener har vært i stor demografisk bevegelse med det resultat at den europeiske befolkningen, genetisk sett, er homogen. Unntaket er Finland. Landet med over 5 millioner innbyggere viser en unik genetisk sammensetning. Diversiteten er lav og det har siden 1950-tallet blitt oppdaget 36 genetiske sykdommer som har vist seg nærmest særegne for Finland og har fått navnet *Finnish Disease Heritage*. Formålet med oppgaven er å forklare årsaken til den finske genetiske strukturen. Formålet besvares ved en systematisk gjennomgang av litteratur som omhandler temaet.

Materiale og metode: I august 2018 ble det gjennomført et tredelt modifisert PRISMA-søk. Søkene ble rettet mot ulike delformål av oppgaven; «population genetics», «population isolates» og «Finnish Disease Heritage». Inklusjons- og eksklusjonskriterier for hvert av søkene ble benyttet. Videre ble relevante referanser fulgt og inkludert i datagrunnlaget. Søkene ble gjort i databasene Pubmed og MEDLINE. Totalt 68 referanser utgjorde datagrunnlaget.

Resultater: De viktigste populasjonsgenetiske mekanismene som ble trukket fram var isolasjon, genetisk drift, mutasjoner og seleksjon. Genetisk drift og seleksjonenes påvirkningskraft avgjøres av populasjonsstørrelsen. Når populasjonsstørrelsen er lav vil genetisk drift være dominerende og vil føre til at enkelte alleler vil øke i frekvens, mens andre vil bli eliminert. Om populasjonen er isolert og ikke får tilført nye alleler vil genetisk struktur gå i retning homogenitet. Finlands historie vitner om stor grad av isolasjon, lav populasjonsstørrelse og en rekke flaskehalsar som har vært med på å forme den genetiske strukturen.

Konklusjon: Mekanismene som har skapt Finlands unike genetiske sammensetning er hovedsakelig isolasjon, liten befolkning og flaskehalsar. Personer fra kystnære områder, som «utvandret» og etablerte seg i innlands-Finland for 500 år siden hadde med seg en tilfeldig genetisk sammensetning. I isolerte lokalsamfunn har ulike alleler da fått mulighet til å øke i frekvens og ført til at en rekke sykdomsalleler har fått høy bærerfrekvens.

Forkortelser

FDH	Finnish Disease Heritage / den finske sykdomsarven
ESA	Early settlement area / tidlig befolkede områder
LSA	Late settlement area / sent befolkede områder
CNF	Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type
SNP	Single nucleotide polymorphism / enkeltnukleotid polymorfisme
mtDNA	Mitokondrielt DNA
NS-mutasjoner	Nonsynonyme mutasjoner
S-mutasjoner	Synonyme mutasjoner
LE	Linkage equilibrium / koblingslikevekt
LD	Linkage disequilibrium / koblingsulikevekt
HWE	Hardy-Weindberg equilibrium
N_e	Effektive populasjonsstørrelsen
CYP21	Steroid 21 hydroxylase-enzymet
cM	centiMogans
NE	Northern epilepsy syndrome
AGU	Aspartylglucosaminuria
MKS	Meckel syndrome
INCL	Infantile neuronal ceroid lipofuscinosis

1 Innledning

1.1 Hva er The Finnish Disease Heritage?

“The Finnish Disease Heritage (FDH)” eller den finske sykdomsarven består av en gruppe monogene sykdommer som er overrepresentert i Finland. Sykdommene som inngår i FDH er ikke særegne for Finland, men prevalensen av sykdommene er adskillig høyere i Finland enn noen andre steder i verden. Per i dag består sykdomsgruppen av 36 sykdommer; 32 autosomal recessive, to autosomal dominante og to X-koblede recessive sykdommer. Hvordan disse ulike sykdommene kommer til uttrykk varierer stort og spenner over et bredt medisinsk spekter og krever dermed unike behandlingsmodaliteter. Nærmere en tredjedel av sykdommene fører til psykisk funksjonsnedsettelse, ellers ses kongenitale malformasjoner, synsdefekter, hørselstap, prematur død, blodsykdommer og multisystemiske syndromer med flere (1). Figur 1 lister alle sykdommer som inngår i FDH i kronologisk rekkefølge etter de ble oppdaget og med fenotypisk presentasjon.

Oppdagelsen av sykdomsgruppen startet for nærmere 70 år siden da man ved Helsevesenets barnesykehus i 1950-årene registrerte flere nyfødte med en type nefrose som viste seg umulig å behandle. Det ble da satt i gang en større undersøkelse for å fastsette etiologien bak sykdommen (2). Undersøkelser av 57 familier og deres slektstre ble gjennomført. Resultatet av undersøkelsen påviste autosomal recessiv arvegang for sykdommen som fikk navnet Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (CNF). Undersøkelsen viste også at nærmest samtlige av de affiserte familiene hadde besteforeldre som stammet fra de senere befolkede områder i Finland (3). Gen-kartlegging ble tilgjengelig på 1980-tallet og det aktuelle sykdomsgenet for CNF ble senere identifisert på kromosom 19 (4). I årene etter kartleggingen av CNF ble flere arvelige sykdommer, som har betydelig høyere prevalens i Finland enn i andre land, dokumentert og karakterisert klinisk og genetisk. Som følge av dette ble det opprettet en egen sykdomsgruppe; FDH.

I dag er alle de 36 sykdommene som inngår i FDH samlet i en database, *FinDis* (<http://www.findis.org/>), som ble opprettet i 2004 og oppdatert i 2013. Initiativtaker var Leena Peltonen, som dedikerte store deler av sitt liv til arbeidet med FDH. Databasen ble til gjennom systematiske søk av litteratur og genetisk kartlegging, og omfatter i dag systematiske beskrivelser av de ulike sykdommene ned til nukleotidnivå (5). Det er ikke absolutte kriterier

for at en genetisk sykdom blir inkludert i sykdomsgruppen, men i litteraturen understrekes det at sykdommen må være monogen og tydelig overrepresentert i Finland. Videre pekes det på at sykdommen må være identifisert i minst 10 familier (1).

Det er ikke bare FDH som gjør finnenes gener spesielle, men fravær av andre genetiske sykdommer som er relativt vanlig og jevnt fordelt i Europa. Eksempelvis finnes det bare et fåtall registrerte tilfeller av fenylketonuri i Finland og insidensen av cystisk fibrose er bare 1/10 av insidensen i resten av det vestlige Europa. Dette er unikt for et land i Europa hvor den genetiske homogeniteten er stor (6).

1.2 Finsk historie og demografi

Før man kan undersøke hvordan Finland, et land i Europa, kan ha utviklet en så særegen genetisk sammensetning er det nødvendig med bakgrunnsinformasjon om Finlands historie, geografi og demografi.

Finland er et land lokalisert i det nordlige Europa. Landet grenser i øst til Russland og i nord er landet skilt fra Norskehavet av Norges kyststripe. Det vestlige Finland deler både fastlandsgrense og kystgrense med Sverige i form av Bottenviken. I sør er det Finskebukta som skiller Finland fra de baltiske statene (figur 2).

Finland har vært sammenhengende bebodd siden pleistocen-isen startet sin tilbaketrekking for ca. 10.000 år siden. Hvor de første menneskene kom fra er det ingen sikre svar eller kilder på. Det vites heller ikke om de første beboerne ble værende i Finland og dermed har vært bidragsytende til den finske populasjonen vi ser i dag. Det er i dag nogenlunde enighet om at forfedrene til dagens finner kom i to større migrasjonsbølger. Den første bølgen anslås å ha funnet sted for 4000 år siden. Da kom en større gruppe mennesker fra samme populasjon. Det antas at de kom fra sørøst i området rundt Ladoga-innsjøen og har tatt med seg det uraliske språket (7). Den andre migrasjonsbølgen er datert ca. 2000 år tilbake i tid, denne gangen var innvandrerne av europeisk opprinnelse. I tillegg til disse sparsomme innvandringene har den samiske befolkningen i Lappland flere tusens års historie i dagens Finland. Selv om det tales om «migrasjonsbølger» må det understrekes at det er snakk om svært få individer som har innvandret over en tidsperiode på flere hundre år (8).

Selv om man ikke kan si med sikkerhet hvor de første finnene kom fra, har man gode kunnskaper om hvordan og hvor de levde. De slo seg ned langs store deler av Finlands kystlinje hvor de drev med jakt, fiske og etter hvert jordbruk. Disse kystnære bosetningene omtales i litteraturen som *Early Settlement Area* (ESA) (9) (figur 3). Fra disse tidlige bosetningene skulle det gå flere tusen år før innlands-Finland skulle få noe signifikant bosetting.

Finland besto av mindre folkegrupper uten noen form for overordnet styre fram til 1150 da Erik den Hellige la landområdet under det svenske riket. Det finske området hadde for Sverige en strategisk viktig posisjon og virket som en «buffer» mot stormakten Russland i øst. På 1500-tallet satte Kong Gustav av Vasa fra Sverige i gang en organisert intern migrasjon i Finland. Han ønsket et land som vanskeligere lot seg erobre av fiender i øst. Han lovte finnene land om de migrerte nordover i landet. Da var det særlig familier fra et område i Sør-Finland kalt Savo (figur 2) som utvandret til ubebodde områder i Finland. De slo seg ned spredt i store deler av landet og dannet små lokalsamfunn. Dette omtales som *Late Settlement Area* (LSA) (figur 2) (7). Disse lokalsamfunnene forble nærmest helt «urørt» helt fram til andre verdenskrig. Dette til tross for at Finland var med i flere kriger og ble lagt under russisk styre på 1800-tallet (10).

Årsaken til den minimale innvandringen til Finland gjennom 500 år er mange, men skyldes i stor grad kultur, språk og geografisk plassering. Til tross for at Finland lå under svensk styre besto den finske kulturen og språket. Der de andre landene i Norden snakket tilnærmet like språk og uten store problemer kunne kommunisere med hverandre, var ikke dette tilfelle for Finland som beholdt sitt urale språk. Videre pekes det på det landskapet og de ressursene finnene kontrollerte, særlig hvis man ser på LSA. Det var et land som besto av tusenvis av små innsjøer og mye skog. Det var ingen ressurser av stor interesse og det var tungvint å forflytte seg og drive med handel. Dermed var det ikke et område som appellerte til stor innvandring eller handel internt eller eksternt. Som sagt, forble store deler av innlands-Finland isolert fram til 2. verdenskrig, men i etterkrigstiden ser man en intern migrasjon som få andre land i Europa kan vise til; på ca. 30 år flyttet halvparten av befolkningen fra et sted i Finland til et annet (11).

Et annet viktig poeng å ta for seg her er populasjonens størrelse. Studier viser at det var ca. 250 000 mennesker som bodde i Finland rundt 1700-tallet. Dette tallet har i dag steget til over

5 million (figur 4). Finland består i dag av 90% etnisk finske og på den finske landsbygda har dette tallet nærmest vært 100% i flere århundrer (2).

Det svenske styret, som på 1100-tallet la Finland under seg, førte også med seg kristendommen. Dette har dannet grunnlaget for den gode informasjonen man i dag har om det finske befolkningsmønsteret. Det ble ført kirkebøker for alle deler av Finland helt fra 1500-tallet (12). Prester reiste rundt og skrev inn den finske befolkningen. Årsaken til dette var for å ha bedre kontroll i skattleggingen, men i dag har disse kirkebøkene vært avgjørende i kartleggingen av FDH. Det var nettopp gjennom slike registreringer at forskerne som undersøkte CNF så at nærmest samtlige berørte hadde besteforeldre som stammet fra de senere bebodde områdene i innlandet (3).

1.3 Hvordan genfeil fører til sykdom

Før denne oppgaven kan besvares er det hensiktsmessig med en kort innføring i hva en genetisk sykdom er, samt utdyping av enkelte begreper som brukes hyppig i det genetiske fagfeltet. Dette er en svært forenklet beskrivelse og mange elementer er utelatt, men det skal fungere som et bakteppe for den videre diskusjonen.

Mennesket har ca. 20.000 protein-kodende gener. Disse er fordelt på 23 kromosompar. I kromosomet er arvematerialet lagret i lange DNA tråder som sammen med proteiner utgjør kromosomer. DNAet er lange sekvenser av nukleotider. Nukleotider er bygget opp av et suktermolekyl og en nitrogenbase. I DNA er det fire variable nitrogenbaser (Guanin, Cytosin, Adenin og Thymin). Tre baser etter hverandre kalles et *kodon* og koder for en bestemt aminosyre. DNA-koden blir i cellekjernen «kopiert» i form av en syntetisering av pre-mRNA som «omkobles» til mRNA, som så forlater kjernen og blir avlest på ribosomer i cytosol og aminosyrer settes sammen til funksjonelle proteiner basert på rekkefølgen av kodonene. Samtidig er det vist at RNA i seg selv kan ha en funksjon i cellers aktivitet (funksjonelle RNA-molekyler). Enkelt forklart er et segment på DNAet en oppskrift på et funksjonelt produkt og kalles et *gen*.

Våre gener har sine respektive lokalisasjoner på kromosomet. Hvor genet, eller sekvensen, på et kromosom er lokalisert omtales som *lokus*. Mennesket har totalt 46 kromosomer arrangert i 22 homologe par og 2 kjønnskromosomer. Homologe par er to varianter av samme

kromosom. Hvis sekvensene i et lokus er identisk, er individet *homozygot*. Er det variasjon i sekvensene er individet heterozygot. De ulike versjonene av genet kalles *allel* (13). Alleler fører til at fenotypiske egenskaper varier, slik som hårfarge, hudfarge, blodtype osv. Genetiske sykdommer er sykdommer som skyldes at individer har et allel/alleler som fører til en spesifikk sykdom. Det normale allelet som ikke gir sykdom omtales i litteraturen som *normalallelet* eller *villtypeallelet*, mens allelet som fører til sykdom omtales *sykdomsallelet*. Som sagt er genenes oppgave å være oppskrift for proteiner eller RNA-molekyler. Det vanligste er defekter i syntesen av ulike proteiner (14). Når et individ har et sykdomsallel vil proteinsyntesen av det aktuelle produktet ikke foregår som det skal og dette fører til sykdom. Slike defekter ses ved mange FDH-sykdommer. Eksempelvis CNF, hvor genet *NPHS1* er defekt. *NPHS1* er ansvarlig for dannelsen av proteinet nephrin som er viktig i renal filtrasjonsbarriere. Bærere av defekt *NPHS1* får ufullstendig glomerulær filtrasjon og pasienter vil skille ut store mengder protein (15). For sykdommen CNF er det ikke nok med en defekt variant av genet (heterozygot) for at det skal føre til sykdom. Pasienter med CSF har to defekte *NPHS1*-alleler (recessiv sykdom). CNF er bare en av flere varianter av kongenital nefrotisk syndrom. Andre mutasjoner på samme lokus kan gi samme sykdom (fenotype). Internasjonalt er det til nå er det identifisert 250 sykdomsvarianter (mutasjoner) som kan føre til defekt filtrasjonsbarriere (16). Slike sykdommer med flere plausible genetiske kausaliteter viser *allelisk heterogenitet*. I Finland er det kun to mutasjoner (FIN_{major} og FIN_{minor}) som står for henholdsvis 78% og 16% av CNF tilfellene. Det er altså ikke det kliniske bildet som ses ved CNF som er unikt for Finland, men de aktuelle mutasjonene i *NPHS1* som er unike. Andre eksempler på allelisk heterogenitet ses ved cystisk fibrose hvor det, på verdensbasis, er registrert mere enn 1838 ulike mutasjoner i samme lokus som fører til tilstanden (17, 18).

1.4 Den genetiske sammensetningen i en populasjon

Med den genetiske sammensetningen i en populasjon menes diversiteten av arvematerialet i en valgt populasjon. Diversiteten er liten og det var ikke før i nyere tid, da det ble mulig å sekvensere hele det humane genomet, at en så hvor likt vårt arvemateriale faktisk er. Det er funnet en variasjon på ca. 0,4% mellom individer. Variasjonen ses på nukleotidnivå og den oppgitte 0,4% utgjøres av nesten 4 millioner basepar som vil skille seg fra det *gjennomsnittlige genom* (19). Forskjellene kan både være helt unike for et individ, eller det kan være forskjeller som ses hos flere individer i en populasjon. Hvis det i en populasjon finnes to eller flere varianter av en DNA-sekvens på et bestemt lokus hos over 1% av

populasjonen, blir dette omtalt som *polymorfisme* (20). Sannsynligheten for at forskjellen har oppstått hos to individer uavhengig av hverandre er så liten at man antar det er en nedarvet DNA-sekvens. Ulikheter gjør at man får ulike varianter av gener, altså alleler. Alleler vil være fordelt i en populasjon med ulik frekvens (allelfrekvens). På verdensbasis er det store variasjoner i allelfrekvensene, dette vil bli belyst senere i oppgaven.

1.4.1 Single nucleotide polymorphism og haplotype

Single nucleotide polymorphism (SNP) er polymorfismer av kun et nukleotid på en bestemt plass på DNAet. Det er til nå registrert ca. 11 millioner SNPer (21). SNP har lav mutasjonsrate (10^{-8} per generasjon) og er en velegnet markør for å bestemme slektskap. SNPer er videre brukt til å utarbeide haplotyper. SNPer som sitter nært hverandre på et kromosom, og dermed nedarves sammen, tilhører samme *haplotype-blokk*. Alle kjente SNPer og haplotype-blokker er samlet i en stor database (HapMap) som viser forekomstene av de ulike SNPer og haplotype-blokker i ulike befolkningsgrupper (22).

Det neste spørsmålet som da reises er hvordan disse forskjellene i arvematerialet oppstår og nedarves. Som sagt har mennesker 22 par autosomer og to kjønnskromosomer. 98% av det humane DNA utgjøres av de 44 autosomene og X-kromosomet, de to siste prosentene som nedarves finnes på to ulike segment av DNAet; mitokondrielt DNA (mtDNA) i mitokondrier hos både kvinner og menn, men som kun nedarves fra mor og Y-kromosomet, som nedarves fra far til sønn, da det er kjønnsbestemmende (23). Når materialet nedarves er det en blanding av mutasjoner, overkrysning og tilfeldighet som gjør at neste generasjons genom blir ulikt opphavets.

1.4.2 Mutasjoner

Mutasjoner kan være alt fra numeriske avvik til endringer ned på nukleotidnivå. Skjer mutasjonene i meiosen (dannelse av kjønnsceller), vil den nye DNA-sekvensen nedarves. Slike mutasjoner kalles også *kimbanemutasjoner* (*germline*). Da kromosomale avvik som oftest ikke er forenelig med liv, er det vanligste man ser gen-mutasjoner (endring i nukleotidsekvensen). Det skilles mellom to hovedtyper genmutasjoner; nonsynonyme (NS) og synonyme (S). NS er mutasjoner som endrer aminosyresekvensen til et protein, mens S er mutasjoner som bare endrer baserekkefølgen uten at aminosyresekvensen påvirkes. S-

mutasjoner er mulig siden det er flere kodon som koder for samme protein. S-mutasjoner kalles også stille-mutasjoner.

Videre er det viktig å påpeke at mutasjoner som kun endrer en enkel base kan få store konsekvenser for funksjonaliteten av sluttproduktet. Steder hvor mutasjoner kan påvirke genproduktet kan være *spleiseseter-* og *promoter-*regioner. Spleiseseter er regioner hvor *hetronuklært* RNA spleises sammen til mRNA. Om det oppstår punktmutasjoner ved slike regioner vil det føre til store endringer av det ferdige produktet, da sammenspleisingen kan bli ufullstendig. Promoter er regioner på DNAet som kontrollerer transkripsjonsinitiering av et gen. Mutasjoner her vil påvirke uttrykket av et helt gen. Siste formen, der små punktmutasjoner kan få store konsekvenser, er når en base endres slik at en får et prematurt *stopp-kodon* (24). Da vil mRNA kunne brytes ned eller dette vil forårsake prematurt stopp i translasjon. En annen form for mutasjon er delesjoner og insersjoner, som er frafall/innsetting av baser. Om en eller to baser fjernes/legges til sekvensen, vil hele leserammen flyttes da DNAet avleses i kodon. Felles for alle disse typer mutasjoner er konsekvensen det får for aminosyresekvensen til produktet, de er altså nonsynonyme mutasjoner. Det er likevel ikke gitt at mutasjonene vil ha betydning for proteiners funksjon, i mange tilfeller vil funksjonen ikke bli påvirket om bare en aminosyre er endret.

Mutasjoner som påvirker større deler av kromosomet, kan også variere i betydning. Tidligere ble det sagt at kromosomale avvik som oftest ikke er forenelig med liv, men det finnes mange eksempler på andre kromosomale avvik ((mikro)delesjoner, duplikasjoner) som gir levedyktige avkom; Down syndrom, Kleinefelter syndrom og Turner syndrom. Ved mutasjoner på kromosomnivå skilles det mellom balanserte avvik, hvor alt genmaterialet er til stede, og ubalanserte avvik hvor det enten mangler deler av genmaterialet eller hvor det er mer enn opprinnelig. Ved balanserte avvik er det mulig å få uendret genuttrykk, da det er samme og riktige mengde DNA-materiale, bare «pakket» på annen måte (24).

1.4.3 Kromosomal overkrysning og koblingsulikevekt

Under meiosen ligger homologe kromosomer tett og det skjer en fysisk utveksling av segmenter (overkrysning eller homolog rekombinasjon). De nye kromosomene er da en blanding av kromosomene som ble nedarvet fra mor og far(14). Siden overkrysning er tilfeldig vil det med tiden føre til *koblingslikevekt* (*linkage equilibrium*, LE). For å

eksemplifisere dette ser man for seg to loci på samme kromosom, med to alleler hver (A/a og B/b). Ettersom tiden går og det skjer gjentatte overkryssninger vil man bevege seg mot en likevekt der det er like sannsynlig at kombinasjonene A/B, A/b, a/B og a/b observeres. Fullstendig koblingslikevekt er en tenkt tilstand som ikke kan observeres i noen populasjoner(25). Det som heller ses er *koblingsulikevekt (linkage disequilibrium, LD)*. Ved LD ses en høyere forekomst av kombinasjoner enn det som skulle vært forventet med tanke på allelefrekvensen i populasjonen. Mange faktorer påvirker graden av LD. Disse faktorene inkluderer tid, kromosomal nærhet mellom lociene og populasjonsgenetiske mekanismer. Om mekanismene fører til økt grad av homogenitet vil det i større grad bli utvekslet identiske loci og LD vil ikke endres (26).

2 Formål

Denne oppgaven har et tredelt formål:

Det første formålet er å undersøke de ulike teoriene om hvordan og hvorfor variasjonen i det humane genom har den sammensetningen som kan ses i dag. Videre ønsker jeg, ved å se på hvordan de evolusjonsmessige mekanismene gir seg til uttrykk i isolerte populasjoner. Sist vil jeg undersøke Finlands historie og hvordan populasjonsgenetiske mekanismer kan ha drevet fram den genetiske sammensetningen i populasjonen. Dermed kan man se hvordan FDH har oppstått. Dagens situasjon og hvordan framtidsutsiktene for FDH er vil også bli aktualisert.

3 Material og metode

For å besvare formålet med oppgaven har jeg gjort et tredelt litteratursøk i databasene PubMed og MEDLINE. De to første søkene omhandler populasjonsgenetikk og genetiske isolater. Det siste søket omhandler FDH.

Søkene ble gjort i august 2018. Det er for hver av de tre søkene valgt inklusjons- og eksklusjonskriterier. Disse er ulike for hvert av søkene, dette fordi hvert av søkene ga betydelig variasjon i antall treff i databasene. Kriteriene er listet opp nedenfor for hvert av de ulike søkene (Tabell 1-3). Det er valgt en modifisert Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) modell ved gjennomgang av søkertreff(27). Valgte kriterier er for å skape en datamengde som det er mulig å gjennomgå, samtidig som det er gjort for å finne fram de data som mest hensiktsmessig kan svare på de aktuelle problemstillingene.

Felles for alle søkene er at artikler som ikke hadde tilgjengelig abstract eller artikler som ikke var tilgjengelig via UiT sitt bibliotek eller internettjenester ble ekskludert. For søk 1 og søk 2 er det benyttet oversiktsartikler. Dette er gjort da datamengden for disse temaene er meget stor og det er ønskelig å belyse temaene fra et generelt ståsted uten å undersøke de for teknisk. Etter å ha benyttet de spesifikke inklusjon- og eksklusjonskriteriene ble det stående igjen 35 artikler som danner grunnlaget for litteraturen jeg skal bruke for å svare på mine problemstillinger (fig 5-6). Samtidig ble referanser i de valgte artiklene fulgt opp og brukt som datagrunnlag som økte antallet til inkluderte referanser til 68.

3.1 Søkene

Før søkene ble gjennomført var det totalt brukt 27 referanser i innledningen. Fem av disse referansene ble også inkludert gjennom PRISMA-søket og ble brukt som datagrunnlaget for å besvare problemstillingen. Tabell 1-3 viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene som ble brukt for de ulike søkene. Figur 5-7 illustrer vurderingsprosessen for referansene.

Følgende søkeord ble brukt for de tre søkene:

- Søk 1: *Population+genetics genetic drift natural selection*
- Søk 2: *Population+isolates*
- Søk3: *Finnish Disease Heritage*

Alle referansene som ble valgt ut er ikke inkludert i oppgaven, enkelte var ikke relevant nok og for noen av artiklene ble referanse til originalartikkel fulgt og inkludert (se seksjon 3.2).

3.2 Referanser fra utvalgte artikler

Fra de opprinnelige artiklene funnet gjennom modifisert PRISMA-søk er i tillegg enkelte referanser blitt inkludert som en del av den litterære bakgrunnen. Antallet slike referanser er 33 (4 fra søk 1, 10 fra søk 2 og 19 fra søk 3).

4 Resultat

4.1 Utvikling av genetisk variasjon over tid

Det kanskje mest kjente prinsippet innenfor populasjonsgenetikk, utarbeidet Godfrey Hardy og Wilhelm Weinberg i 1908, beskriver forholdet mellom allel og genotypefrekvens. Prinsippet fastslår at allel og genotypefrekvensen i en populasjon vil holde seg konstant fra generasjon til generasjon ved fravær av selektivt partnervalg, migrasjon, seleksjon, genetisk drift og mutasjoner (28). Prinsippet illustreres ved et autosomalt lokus med allelene A og B. Hvis en tilfeldig tar ett og ett allele fra et genbasseng, er det fire mulige genotyper som kan lages (AA, AB, BA og BA). Avhengig av genfrekvensen vil sannsynligheten for at A eller B trekkes være henholdsvis p og q. Hvis lokuset er i Hardy-Weinberg likevekt (HWE) vil genotypene være i proporsjonene p^2 , $2pq$ og q^2 , hvor $p^2+2pq+q^2=1$. Ved HWE vil ikke proporsjonene endre seg fra en generasjon til neste. Slik som koblingslikevekt, er også HWE en tenkt tilstand som ikke kan ses i dagens populasjon. Fra en generasjon til neste generasjon er det kun mulig å observere små endringer av allele-genotypeforholdet og med tiden vil dette forholdet endre seg (29). Endringen av forholdet skyldes *evolusjon* og fravær av dette er betingelsen for HWE. De populasjonsgenetiske mekanismene er pådriveren for både de regionale og lokale variasjoner i genomet som ses i dag, og er grunnen til at den genetiske sammensetningen ikke har vært uendret over tid.

4.1.1 Mutasjoner og mutasjonsrater

Mutasjoner danner grunnlaget for evolusjon, de endrer DNA-sekvensen og danner nye alleler. Ettersom bare 1-2% av det humane genomet består av proteinkodende gener har de fleste mutasjoner ingen effekt på individens egenskaper. Likevel vil mutasjoner i noen tilfeller få betydning for individens fenotype, både positivt og negativt. Kunnskap om mutasjoner, både nøytrale og funksjonsendrende, er viktig for bedre å kunne bestemme drivkrefter som har skapt genetisk diversitet.

Mutasjoner er en av de store drivkreftene innen evolusjon, nye DNA sekvenser kan medføre nye egenskaper for et individ. Det kan ha stor betydning for individets fenotype, både positivt og negativt. Samtidig er det viktig å understreke at de fleste mutasjoner ikke har utslagsgivende effekt på fenotype, da de fleste mutasjoner er stille mutasjoner.

Mutasjonsraten er en essensiell faktor i de fleste utregninger som brukes innenfor populasjonsgenetikken. Den tradisjonelle metoden for å fastsette denne raten har blitt gjort ved å se på menneskers divergens fra sjimpanser ved bruk av fossiler, for så å sammenligne med dagens genom (fylogenetisk mutasjonsrate). Etter at nye metoder for DNA sekvensering ble tilgjengelig på midten av 1990-tallet (next-generation sequencing), er mutasjonsraten målt til å være ca. halvparten av det som tidligere var antatt (30). Fylogenetiske beregninger har vist en mutasjonsrate på 10^{-9} mutasjoner/bp/år, mens analyser av *de novo* (nyoppståtte) mutasjoner viser en rate på $0,4 \times 10^{-9}$ mutasjoner/bp/år. Dersom de nye beregningene er korrekte, antyder det at mutasjonsraten på et tidspunkt i menneskets historie har avtatt, noe som videre vanskeliggjør tidsfestelse av evolusjonistiske hendelser i det humane genomets utvikling (31).

Det er også vist stor variasjon i mutasjonsrater mellom ulike arter, samt loci som har mutasjonsrater høyere enn andre deler av kromosomet. Det er også i nyere tid gjort funn som viser variasjon i mutasjonsrater mellom ulike etniske populasjoner (31).

4.1.2 Seleksjon

Naturlig seleksjon er prosessen hvor variasjon i nedarvede gener skaper individer som har større sannsynlighet for å reprodusere flere avkom enn andre individer, og dermed endre allelefrequensen i populasjonen. Begrepet *reproduktiv tilpasning* brukes for den relative økningen av en spesifikk genotype sett i forhold til andre genotyper. Matematisk benyttes seleksjonskoeffisienten, S , for å angi tapet av reproduktiv evne. I denne sammenheng er S definert som $1-f$, der f er et mål for reproduktiv tilpasning. Eksempelvis vil en genotype med $S = 0.03$ være 97% så reproduktiv tilpasset som den genotypen med maksimal evne til å produsere avkom (32). Den genotypen som fører til flest avkom vil øke i frekvens, noe som vil gå på bekostning av andre genotyper, som således vil gå ned i frekvens fra generasjon til generasjon.

Seleksjonen foregår på to måter. Den ene måten er *positiv seleksjon* og den andre måten er *negativ seleksjon*. Ved positiv seleksjon har mutasjoner ført til økt reproduktiv tilpasning for individet. Slike fordelaktige mutasjoner kan komme til uttrykk som redusert mortalitet, økt forplantingssuksess eller andre egenskaper som fører til at en større andel av neste generasjon har aktuell genotype. Når en overlegen fordelaktig mutasjon har oppstått vil frekvensen øke

fort. Det samme skjer for nukleotider som ligger nært det fordelaktige genet og resulterer i en haplotypeblokk som øker i prevalens, en prosess kalt *selective sweep* (33). Slik vil alleler, som ikke er av betydning for seleksjonen, også øke i frekvens (*genetisk hiking* eller *genetisk draft*). Nye mutasjoner vil med tiden føre til heterogenitet blant de nærliggende nukleotidene, men en slik prosess går saktere enn økningen av allelefrekvensen. Dette gjør det mulig å se at en positiv seleksjon har foregått. Positiv seleksjon vil også kunne oppstå som et resultat av endringer av miljøet, som gjør at enkelte alleler blir mer fordelaktige.

Den andre formen, negativ seleksjon, forekommer derimot langt hyppigere enn positiv seleksjon. Ved negativ seleksjon selekteres ufordelaktige genotyper bort. Prosessen kan skje på to måter; direkte skadelige mutasjoner vil redusere reprodutiv tilpasning for et individ og genotypen selekteres bort eller så kan en genotype få redusert reprodutiv tilpasning ved at en annen genotype øker sin, dette gir større utslag i mindre populasjoner.

Evidens for naturlig seleksjon

Det er utarbeidet flere statistiske prosedyrer for å gjenfinne bevis for naturlig seleksjon og dens bidrag til polymorfisme. En kan ved å se på LD koeffisienter, hvor selective sweep vil komme til uttrykk i form av haplotypeblokker med redusert diversitet, sammenlignet med andre haplotypeblokker, da er LD økt for det aktuelle genet. En annen metode er å se på raten av NS-mutasjoner sammenlignet med S-mutasjoner. Med antagelsen om at nonsynonyme mutasjoner (NS) har en større innvirkning på reprodutiv tilpasning enn synonyme mutasjoner (S) kan ratioen dNS/dS ved ulike typer seleksjon gjenfinnes. Ved $dNS/dS = 1$ har det ikke vært seleksjon, da de ulike mutasjonene har like stor sannsynlighet for å ha blitt nedarvet. Om dN/dS derimot skulle være tilnærmet 0, fjernes NS-mutasjoner i en hurtigere hastighet enn S-mutasjoner, altså negativ seleksjon. Ved $dNS/dS > 1$ har det motsatte skjedd; positiv seleksjon. Bevis for seleksjon kan også ses ved å sammenligne graden av differensiering ved et lokus i ulike populasjoner. Da kan også seleksjonen ses i sammenheng med miljøet (34).

4.1.3 Genetisk drift, migrasjon og flaskehals

Det er ved flere anledninger i oppgaven påpekt tilfeldigheters store betydning for det genetiske mangfold som ses. En annen måte å se på tilfeldighet er å kalle det en non-adaptiv

prosess, som skiller seg fra naturlig seleksjon der reprodutiv tilpasning er avgjørende for om genotyper øker eller synker i frekvens. Endringer av allelfrekvens som skyldes tilfeldigheter kalles *genetisk drift* og oppstår gjennom tilfeldig fordeling i meiosen. For hver ny generasjon fordeles alleler tilfeldig. Basert på frekvensen av et allel kan det oppgis sannsynlighet for hvordan frekvensen vil bli i neste generasjon. Sannsynlighet kan likevel ikke ses på som 100%. Dette kan illustreres ved å kaste en mynt 10 ganger. Sannsynligheten tilsier at mynten vil lande fem ganger på *krone* og fem ganger på *mynt*. Et slikt utfall vil man ikke alltid få, men jo flere ganger mynten kastes, jo likere 50:50 forhold vil oppnås. Det samme gjelder for tilfeldig fordeling av gener (29). Kun basert på tilfeldighet vil allelfrekvensen kunne endres. Med endret frekvens vil sannsynlighetsforholdene for tredje generasjon være endret. Dette er grunnen til at en over tid kan se et allele øke i frekvens. Genetisk drift har størst effekt om prosessen ikke berøres av seleksjon, altså ikke-kodende gener (35). Effekten vil også være større, jo mindre populasjonen er. Det er utarbeidet flere metoder for å beregne hurtigheten av genetisk drift med utgangspunkt i den effektive populasjonsstørrelsen (N_e). N_e er delen av en befolkning som kan føre sine gener videre. Størrelsen utgjøres av fruktbare kvinner og menn, og vil dermed være lavere enn den totale populasjonen. Ved stokastisk fordeling vil det være en suksjon av tilfeldige forandringer som med tiden fører til at et allel enten blir fiksert i populasjonen eller eliminert. Når et allel elimineres vil genotypen være fullstendig borte, med mindre den skulle oppstå ved mutasjoner på et senere tidspunkt. Hastigheten av frekvensendringer kan regnes ut. I slike kalkulasjoner er populasjonsstørrelsen den avgjørende faktor for fiksasjons/elimineringstiden (36).

Genetisk flow og flaskehalseffekten

Andre mekanismer som ikke styres av seleksjon, men som også kan ses på som tilfeldige er genetisk flow og grunnleggereffekten (foundereffect).

Genetisk flow tilfører, på samme måte som mutasjoner, nye alleler inn i en populasjon. De nye allelene blir så satt under adaptiv og ikke-adaptive prosesser og påvirker den genetiske sammensetningen i populasjonen.

Enhver nyetablert populasjon starter ut med et genetisk utgangspunkt som deretter endres over tid. Den opprinnelige populasjonen har med seg sine alleler fra utgangspopulasjonen. Imidlertid trenger ikke allel- og genotypfrekvensen hos grunnleggerne å være representative for den opprinnelige populasjonen. Slik kan lavfrekvente alleler i en populasjon, bli svært

høyfrekvente i en annen populasjon. Dette omtales som grunnleggereffekten (37). Samme prinsipp gjelder også for flaskehalseffekten. Ved flaskehalseffekten skjer en tilfeldig reduksjon av en populasjon. Den nye populasjonen vil da ha en ny allelfrekvens som nødvendigvis ikke er representativ for utgangspunktet. Slik kan lavfrekvente alleler øke i frekvens, samtidig kan lavfrekvente alleler bli utsatt for utryddelse og dermed bli borte fra populasjonen. Flaskehalseffekten og grunnleggereffekten kan ikke sies og være fullstendig styrt av tilfeldigheter og vil i mange tilfeller bære preg av seleksjon. Det kan være fenotypiske egenskaper hos individer som fører til at de migrerer eller egenskaper som gjør dem mer motstandsdyktig mot flaskehalsen avhengig av årsak til populasjonsreduksjon (23, 35).

4.2 Genetikk i isolerte populasjoner

4.2.1 Hva kjennetegner isolerte populasjoner?

I en globalisert verden er fullstendig isolasjon nærmest en umulighet, både kulturelt og geografisk. Likevel kan det i dag ses populasjoner som både er og har vært isolert i større grad enn andre populasjoner. De tilbyr et unikt innblikk i genetisk utvikling og har vist seg viktig i kartlegging av geners sammenheng med sykdom. I verdenshistorisk sammenheng tilskrives isolasjon årsaken til lav genetisk diversitet blant mennesker. Det er ca. 100.000 år siden de første moderne menneskene migrerte ut fra Afrika. Dette skjedde trolig i mindre grupper som i stor grad levde adskilt fra andre grunnleggende populasjoner. Videre, for ca. 50.000 til 30.000 år siden, spredde mennesker seg til resten av Europa, Asia, Amerika og Australia. De to sistnevnte kontinentene kan sies å ha opplevd en betydelig grad av isolasjon fram til de ble «gjenoppdaget» for rundt 500 år siden. Urbefolkningen her viser betydelig lavere genetisk diversitet enn den afrikanske populasjonen, som i verdenssammenheng viser høyest genetisk diversitet (38). Dette illustrer isolasjonens genetiske effekt. Eksempelvis; den pre-colombianske populasjonen har vært stor og spredt over et stort geografisk, men populasjonen stammer fra mindre grunnleggende populasjon som har dannet det genetiske grunnlaget for Amerikas urbefolkning. Slike grunnleggende populasjoner har dannet det genetiske grunnlaget for verdens populasjoner og det er også årsaken til at det ses en *Afrika-og-ut* gradient sett i forhold til genetisk diversitet.

Samtidig finnes det innad i populasjoner subpopulasjoner som viser en genetisk sammensetning som skiller seg fra sammenlignbare populasjoner i form av redusert genetisk

diversitet. Slike subpopulasjoner har vært utsatt for enda sterkere isolasjon enn den som ble eksemplifisert gjennom den amerikanske og australske populasjonen.

Drivkreftene i isolater

En isolert populasjon er som regel en subpopulasjon som stammer fra en større populasjon. Subpopulasjonen kan enten ha oppstått ved migrasjon eller ved flaskehalseffekten. I litteraturen omtales dette som den *grunnleggende hendelse* (39). En slik hendelse kan være migrasjon til nye territorier, hungerskatastrofer, krig, naturkatastrofer/miljøendringer, epidemier eller kulturelle årsaker som religion, rase ol.. Den grunnleggende hendelsen danner det genetiske utgangspunktet for populasjonen. I enkelte tilfeller vil genotypen til grunnleggerne være avgjørende for at akkurat det er disse individene som danner utgangspunktet, mens det i andre tilfeller vil være helt tilfeldig. Samtidig er det viktig å ikke se på den grunnleggende hendelsen som enestående. En populasjon kan være et resultat av flere grunnleggende hendelser som kan ha vært med å forme genetisk struktur i populasjonen (40). Som sagt tidligere er den nye subpopulasjonen i mange tilfeller ikke representativ for den opprinnelige populasjonen, genetisk sett. Dette gir rom for utvikling av endringer i allelefrekvensen som skiller seg fra den opprinnelige populasjonen.

Om den nye populasjonen forblir isolert i flere generasjoner vil populasjonsgenetiske mekanismer påvirke den genetiske strukturen på en spesifikk måte. Isolasjonen kan være både geografisk og kulturelt betinget, eller en kombinasjon av begge. Populasjonen vil oftest være liten og migrasjonen (genflyten) lav, samtidig vil isolerte populasjoner ha høy grad av endogami. Migrasjon og eksogami er begge mekanismer som fremmer genetisk diversitet, derfor vil isolerte populasjoner utvikle en mer homogen genetisk sammensetning (41). Den lave populasjonsstørrelsen vil også fremme homozygotitet. Når N_e er lav vil seleksjonens betydning være mindre og genetisk drift har større betydning for genetisk variasjon (40). En annen konsekvens ved lav N_e er at tiden som trengs før et allel enten når fiksasjon eller eliminasjon er lavere (36). Alle disse mekanismene trekker i retning av en homogen genetisk sammensetning. Likevel vil det alltid være en mekanisme som det ikke kan «isolereres» mot; mutasjoner. Mutasjoner vil alltid forekomme og vil bidra til å øke genetisk diversitet, men dens effekt på den genetiske strukturen er minimal sammenlignet med motvirkende mekanismer som den isolerte populasjonen er utsatt for (38).

Genetisk gjenkjenning av isolater

Det vil være flere faktorer som er avgjørende for hvordan den genetiske sammensetningen i en isolert populasjon blir. Graden og tiden av isolasjon, størrelsen av populasjonen, omgivelser og tilfeldigheter vil alle påvirke populasjonens genetiske struktur. På genomisk nivå er det brukt flere metoder for å kunne fastslå om en populasjon har vært isolert. Den ene metoden er å se på fordelingen av homozygot-heterozygot frekvensen. Isolerte populasjoner har høyere frekvens av homozygote alleler, og dermed lavere grad av heterozygoter. Dette er et resultat av høy grad av innavl. Jo lavere N_e og migrasjonen er, jo større blir graden av innavl. Det er derfor blitt presentert en koeffisient, F , som representerer graden av innavl (42). F utregnes fra observert frekvens av heterozygoter (H) og sammenlignes med det som forventes ved Hardy-Weinberg likevekt (HWE). Dette gir likningen $F = H_{(HWE)} - (H_{(observert)}/H_{(HWE)})$. Få heterozygote i en populasjon vil gi redusert negativ $H_{(observert)}/H_{(HWE)}$, slik at F blir positiv. Positiv F indikerer en innavlet populasjon. Jo større F blir, jo større vil graden av innavl være (43). Verdien av F må ses i sammenheng med sammenlignbare populasjoner, da HWE er en teoretisk tilstand. Det er derfor utledet flere muligheter for sammenligning av F -koeffisienter, hvor ulike populasjoner sammenlignes (44).

En annen måte å avgjøre om en populasjon har vært under isolasjon er ved å analysere koblingsulikevekt (LD). Isolerte populasjoner er ofte ung av alder og er grunnlagt av et mindre antall individer. Begge disse forholdene vil føre til assosiasjon mellom loci på samme kromosom. Isolaters lave N_e vil i tillegg føre til at overkrysningen med stor sannsynlighet er mellom identiske haplotyper. Resultatet vil bli at store deler av populasjonen vil dele lengre kromosomsegmenter (40, 41). De vil med andre ord være stor grad av LD i isolerte populasjoner. Denne beskrivelsen av isolasjon og LD må sees i en historisk sammenheng for den aktuelle genvarianten. Hvis genvarianten oppsto i populasjonen eller ble introdusert av én enkel grunnlegger vil dens overkrysningsforløp være begrenset innenfor den isolerte populasjonen. Graden av LD blir da større for yngre isolater, da antall overkrysninger som har funnet sted vil være lav. Om det på motsatt side skulle være en genvariant som flere av populasjonens grunnleggere hadde med seg må graden av LD ses i sammenheng med variantens opprinnelse i den generelle populasjonen. Da vil ikke LD for genvarianten nødvendigvis være stor (39).

Nye og rimelige metoder for fullsekvensering av det humane genom har nå gjort det mulig å observere mange regioner av genomet samtidig. Flere segmenter kan da sammenlignes og

likheter og grad av LD kan da gi svar på graden av isolasjon. Det er publisert flere artikler som har vist utregninger som bruker graden av LD for å regne seg tilbake til hvordan populasjonens N_e har vært og når den isolerte populasjonen oppsto (45).

4.2.2 Lignende fenomener andre steder i verden

I seksjon 4.2.1 ble begrepet *isolerte populasjoner* brukt til også å omfavne store populasjoner med populasjonsstørrelser på flere millioner individer, men det er de små isolerte populasjonene med lav N_e , kort tid siden grunnleggende hendelse og stor grad av isolasjon som er av interesse for mange forskere. Særlig yngre populasjoner som både har genetisk sammensetning som er forenelig med isolasjon, men også sikre historiske kilder på isolasjonen. Det finnes i verden i dag flere slike populasjoner som alle viser særegen genetikk, deriblant Finland. Det skal understrekes at Finland er i en særstilling med en større isolert populasjon og gode historiske kilder. Dette vil bli omtalt i siste del av oppgaven.

Amishene i USA

Amishene er en religiøs gruppe som i dag holder til i USA. De stammer fra et fåtall forfedre som migrerte fra Sørvest-Tyskland til USA for 150-200 år siden. Det er i dag flere ulike grener av amisher i USA og totalt er det ca. 330 000 medlemmer, fordelt på flere stater. De har levd svært adskilt fra resten av USA, også inn i 1900-tallet. De har avstått fra teknologi og beholdt gamle tradisjonelle driftsmetoder for gårdsdrift. De har fått store familier innad i samme gruppe uten stor genetisk innblanding utenfra. Ved studier av denne gruppen er det blant annet funnet økt insidens av Angelman syndrom, Ellis-van Crevland syndrom, samt gener assosiert med høyt blodtrykk, overvekt og bipolar lidelse (46, 47).

Den jødiske befolkningen

Den jødiske befolkningen kan ikke under ett ses på som én isolert gruppe mennesker. Men ved å se på den jødiske befolkningen på ulike steder i verden ser man at de lever nokså isolert, hovedsakelig kulturelt betinget. Også her er det gjort studier som har funnet en særegen genetisk sammensetning som ikke ses andre steder i verden (48, 49). Familiær dysautonomia og Tay-Sachs hos Ashkenazi jøder og autosomal dominant progressiv nefropati og hypertensjon hos irakiske jøder er bare noen eksempler på mange genetiske sykdommer som viser økt prevalens i den jødiske befolkningen (50-52).

Andre populasjoner med en unik og homogen genetisk sammensetning er også funnet bla. i befolkningen på Sardinia, Hutteritter i USA og Paisa folket i Colombia. Felles for alle disse er at de på en eller annen måte har vært isolert. Det har vært lav migrasjon, lav N_e og populasjonene har relativt kort levetid sett i sammenheng med menneskets historie. Dette har ført til opphopning av genetisk arvelige sykdommer som er overrepresentert i den enkelte gruppe. Akkurat som for Finland ser man også lavere insidens av mange andre genetiske sykdommer (43). Som nevnt, er det viktig å huske at Finland står i en særskilt stilling og ingen av de andre «isolerte» populasjonene er i nærheten av å kunne vise til en så stor befolkning og til et så stort antall særegne sykdommer.

4.2.3 Nytteverdi i genetisk forskning / Sykdommer i isolater

I isolerte populasjoner ses det høye forekomster av autosomale recessive sykdommer, både i bærerfrekvens og fenotypisk prevalens (38). I isolerte populasjoner er den genetiske driften sterk. Sykdomsalleler vil enten bli eliminert eller så vil frekvensen presses i retning fiksjon. Når bærefrekvensen økes resulterer det i flere individer som er homozygote for sykdomsallelet. Individene vil ofte få redusert reproduktiv tilpasning og vil ikke føre sine gener videre og fjernes fra populasjonen. Bærers reproduktive tilpasning påvirkes ikke og dermed vil ikke sykdomsallelet selekteres bort. Det motsatte vil være tilfellet for dominante gener som i større grad vil selekteres bort, med mindre det er sykdommer med sen debut (eg. Huntington) (38). Det økte seleksjonstrykket i isolerte populasjoner gjør at det ses lavere forekomst av dominante sykdommer i isolerte populasjoner, sammenlignet med større generelle populasjoner.

I medisinsk sammenheng

Utenom lav genetisk diversitet er det en annen fordel når isolerte populasjoner brukes i kartlegging av genetiske sykdommer; like eksponeringer. I søken på etiologi er det i mange tilfeller vanskelig å skille arv og miljø. Ved å studere isolater vil mye av de eksogene påvirkningene være tilnærmet like. For monogene sykdommer er det da betydelig lettere å lokalisere sykdomsgenet. Ved å sekvensere genomet til affiserte pasienter vil man «enkelt» kunne observere DNA-segmenter som er identiske og som ikke observeres hos friske. Det er heller ikke behov for store studiepopulasjoner. Ved analyser vil en kunne se signifikant LD for sykdomsallelet (53). Det er på denne måten monogene sykdommer i isolerte populasjoner er blitt kartlagt.

Når det gjelder mer komplekse genetiske sykdommer som ikke følger Mendelsk arvegang, stiller bruken av isolerte populasjoner seg annerledes. Komplekse genetiske sykdommer utgjør mesteparten av de genetiske sykdommene (54). Der man ved monogene sykdommer snakker om ett dysfunksjonelt gen, er det ved komplekse sykdommer flere gener med ufullstendig penetrans som sammen danner det genetiske grunnlaget for en sykdom. Det trenger heller ikke å bare være direkte feil på gener, men genfeil på et segment av DNAet kan føre til at andre gener ikke uttrykkes riktig. Videre kan det også være snakk om at gener disponerer for en tilstand, men at miljøpåvirkninger er avgjørende. I forsøk på å kartlegge slike sykdommer brukes en annerledes tilnærming i søken på sykdomsalleler. En metode er en versjon av koblingsanalyse. I korte trekk går analysen ut på å undersøke genomet til familier med økt insidens av en gitt sykdom. DNAet sekvenseres og analyseres for allelelikhet som kun ses hos affiserte individer. Når slike analyser gjøres på isolerte populasjoner vil DNA-likhetene være større og det vil være lettere å plukke ut gener som kan undersøkes videre (55). Den andre metoden er assosiasjonsstudier hvor man ser etter økte frekvenser av spesifikke alleler i affiserte sammenlignet med uaffiserte. De nevnte metodene brukes både i isolater og i den generelle befolkningen. Fordelene ved å bruke isolerte populasjoner for identifisering av sykdomsgener er den uniforme genetiske bakgrunnen, det er lettere å standardisere en fenotype, større grad av LD og de like eksogene påvirkningene (38). Likevel har det sine begrensinger. Isolerte populasjoner er langt fra representative for den generelle befolkningen og i mange tilfeller er prevalensen av mange sykdommer langt lavere. Det understrekes i litteraturen hvor ulike de forskjellige isolatene som det er kjennskap til er, både genetisk og demografisk. Slike store forskjeller gjør at det ikke finnes en uniform teknikk som kan appliseres for alle isolater. Det er viktig med både historisk og medisinsk kunnskap i søken på komplekse sykdomsgener (38, 40, 54).

4.3 Den finske sykdomsarven

I forsøket på å forklare årsaken til Finlands særegne genetiske struktur vises det både til historie og genetiske funn. I de følgende avsnittene vil jeg fokusere på å forklare de populasjonsgenetiske mekanismene som har vært avgjørende for utformingen av den genetiske sammensetningen. Videre vil noen genetiske sykdommer bli brukt for å eksemplifisere dette. Til slutt vil jeg se på dagens situasjon og framtidsutsiktene.

4.3.1 Hvor kommer finnene fra

Den etablerte arkeologiske teorien sier at dagens finner er et resultat av to større migrasjonsbølger (4000 og 2000 år før vår tid) som har foregått over lang tid. Når man skal forsøke å forstå den unike finske sammensetningen er det nødvendig å forstå populasjonens utgangspunkt. Populasjonens historie strekker seg tilbake i flere tusen. Når årene regnes tilbake og man bruker en generasjonslengde på 30 år er det 4000 år tilbake i tid snakk om «kun» 130-150 generasjoner. På disse 130-150 generasjoner har hendelser og populasjonsgenetiske mekanismer drevet fram en genetisk sammensetning som ikke kan ses i noen andre europeiske land.

De menneskene som oppholdt seg i Finland for 5000-4000 år siden levde først som jegere. En jegerpopulasjon er mobil, partnere kunne finnes over et stort geografisk område. Slike bevegelsesmønstre fremmer genetisk diversitet og gir ikke rom for stabilisering av lokal fordeling av gener (9). På et tidspunkt endret bosettingsmønsteret seg til mer bofaste populasjoner. Økt fast bosetting settes oftest i sammenheng med oppkomst av jordbruk. I Finland sies dette å være et resultat av migranter som brakte med seg kunnskap om gårdsdrift og etablerte seg langs kysten sør i Finland (2). Andre har pekt på at det ikke med sikkerhet kan fastslås om det var en migrerende populasjon som slo seg ned eller om den jaktende populasjonen selv gikk over til jordbruk (9). Uavhengig av hvem de første som tok opp jordbruket er det funnet arkeologiske bevis for at dette var en prosess som foregikk over flere tusen år (56).

Populasjonsbaserte DNA-studier av Europa og Finland

Etter bruken av nye teknikker for DNA-kartlegging er finnenes genetiske opphav blitt kartlagt. Ved analyser av haplogrupper er det funnet bevis for at dagens finner hovedsakelig er av europeisk opprinnelse. (57-59). Videre viser studier at den finske populasjonen skiller seg fra resten av Europa i form av redusert genetisk diversitet. Redusert diversitet gir seg til uttrykk ved en populasjon som i stor grad har høyt antall av like haplogrupper. Studier av den finske befolkningen finner signifikante lavere antall av haplogrupper i den finske befolkningen sammenlignet med andre land i Europa og Afrika. Det er også funnet to haplogrupper som er signifikant overrepresentert i Finland(60, 61).

I de første populasjonsgenetiske undersøkelsene som ble gjort på slutten av 1990-tallet ble segmenter av Y-kromosomalt og mt-DNA analysert og haplogrupper ble identifisert. For Y-

kromosomalt DNA viser studiene redusert genetisk diversitet, mens det for mtDNA ble funnet diversitet som samsvarte med resten av Europa. Det ble da presentert teorier for mannlig innvandring og den økte mutasjonsraten til mtDNA ble trukket fram for å forklare funnene. Nye studier har, ved å undersøke hele det mtDNA og ikke bare enkelte segmenter, funnet redusert genetisk diversitet også for mtDNA (58).

Det er også funnet regionale forskjeller innads i Finland. Haplogrupper viser regional klyngedannelse i LSA (62). Andre aspekter ved analyser av finners haplogrupper er en tydelig vest til øst forskjell. Haplogrupper som observeres sørvest i Finland ses også med økt prevalens i Sverige og Vest-Europa, mens man i øst ser haplogrupper som gjenfinnes i østlige deler av Europa og Asia (57, 61, 62).

De ulike funnene listet ovenfor fører også med seg uenigheter vedrørende tidligere påståtte flaskehals for 4000 og 2000 år siden. Der enkelte studier basert på Y-haplotypegrupper kan fastslå tydelige flaskehals rundt disse tidsperiodene (60, 63), viser andre studier en befolkningsreduksjon rundt samme tid (58).

4.3.2 Intern migrasjon som FDHs grunnlag

Lenger fram i tid rundt år 1500 er det få uenigheter om en etablert finsk populasjon hvor populasjonsstørrelsen er estimert til 250.000. Populasjonen levde langs Finlands kyststripe og livnærte seg av jordbruk og fiske. Innlands Finland var ikke helt ubebodd, men noe etablert populasjon er det ikke snakk om. Fra år 1500 startet interne migrasjoner som skulle skape et demografisk skille i Finland. Det skulle de neste 200 årene bli etablert en innlands populasjon (late settlement), som eksisterte nærmest isolert fra de kystbeboede områdene (early settlement).

Internmigrasjon har sitt utgangspunkt fra det sørøstlige Finland. En større gruppe mennesker holdt til i det som i dag omtales som Savo. Årsaken til migrasjonen er todelt. Det ene er Savofolkets søken etter nye steder å dyrke mark. Dette var også ønskelig for det svenske regimet som styrte over Finland, da gårder bidro til statskassen gjennom beskatning. Av den grunn la svenske myndigheter til rette for migrasjonen ved å frata den bosatte kystbefolkningen sine jaktrettigheter i innlands-Finland. En handling som også har styrket isolasjonen av LSA.

Savofolket vandret nord og vestover. Migrasjonen fulgte et fast mønster. Familier kom til et nytt område, ryddet skog, dyrket mark og formerte seg. Når området ble «overbefolket» vandret enkelte familier videre og dannet nye lokalsamfunn. På denne måten ble det dannet et viftemønster som spredte seg nordvest fra Savo-området (1). Lokalsamfunnene var i stor grad isolert fra hverandre. Mange innsjøer og tette skoger virket som geografiske isolasjonskrefter (2). Videre drev de med gårdsbruk og var i stor grad selvforsynt og hadde ikke behov for interaksjoner med omkringliggende lokalsamfunn. Det er heller ikke sett stor migrasjon mellom lokalsamfunnene. Hvis individer migrerte var det hovedsakelig til nye ubebodde områder, men noe intern migrasjon mellom lokalsamfunnene må det forventes å ha vært. Etter 200 år var hele Finland bebodd, dog svært tynt befolket. Lokalsamfunnene forble i stor grad isolert fram til moderne tid (63).

Migrasjonsmønsteret fra et genetisk perspektiv

Migrantenes genetiske utgangspunkt er den genetiske sammensetningen til Savo-folket på 1500-tallet. De utvandrende tok med seg en andel av denne sammensetningen.

Grunnleggereffekten har dermed vært av avgjørende betydning for den videre genetiske utviklingen. De nye samfunnene som ble dannet hadde lav N_e og genetisk drift vil være den største populasjonsgenetiske drivkraften. Enkelte alleler vil få en rask økning i frekvens, mens andre vil gå mot eliminasjon. Foruten genetisk drift har flaskehalseffekten dratt i samme retning. De siste 500 årene har det vært flere hendelser som har ført til større reduksjoner i befolkningen. Særlig nord i Finland har det til tider vært hungersnød som har ført til større befolkningsreduksjoner. Størst av alt var hungersnøden i 1696-1697 som reduserte befolkningen på ca. 450.000 med en fjerdedel (64). Videre har kriger ført til reduksjon av den mannlige befolkningen. Svenskene hentet hyppig finske menn for å delta i sine kriger (65). Sist har ulike epidemier fra tid til annen ført til større antall dødsfall. I LSA levde de ulike lokalsamfunnene svært spredt og det er tenkelig at de ulike flaskehalsene har utvist regionale forskjeller, med det resultat at tilfeldigheter og genetiske driftskrefter ytterligere ble forsterket (1).

4.3.3 FDH mutasjonene

Grunnleggereffekt, kraftig genetisk drift, flaskehals og redusert migrasjon er alle mekanismer som har ført til den homogene genetiske strukturen som ses i den finske befolkningen (se seksjon 4.3.1.). Det er de samme mekanismene som har latt recessive

sykdomsalleler øke i frekvens. Sykdomsallele kan enten ha kommet med den grunnleggende populasjonen, oppstått gjennom mutasjoner etter etableringen av isolasjonen eller en kombinasjon av begge. Et annet spørsmål som ble reist før DNA-sekvensering kunne gjennomføres var hvorvidt sykdommene var et resultat av én felles mutasjon eller om det var snakk om ulike mutasjoner som førte til samme fenotypisk uttrykk. Innledningsvis i seksjon 1.3 ble FDH sykdommen congenital nephrotic syndrome of the finnish type (CNF) brukt for å eksemplifisere at ulike mutasjoner kan føre til samme sykdom. Når FDH-mutasjonene ble identifisert viste det seg at få, spesifikke, mutasjoner med høy prevalens var til stede i alle sykdommene. For åtte FDH-sykdommer utgjorde én mutasjon 100% av sykdomstilfellene og for de andre sykdommene var en bestemt mutasjon til stede i 90% av tilfellene, ved unntak av to sykdommer hvor kun 70% av sykdomstilfellene var forårsaket av samme mutasjon (6, 63). I litteraturen har den vanligste mutasjonen fått betegnelsen *major*, mens den mindre vanlige mutasjonen har fått navnet *minor* (5). Disse mutasjonene tenkes å ha blitt introdusert av ulike grunnleggere.

Et unntak fra mønsteret som ses med FDH er funnet for steroid 21 hydroxylase-enzymet (CYP21). Forskere har påvist 19 grunnleggermutasjoner som fører til 21-hydroksylasesvikt. Samtidig ble det funnet to forskjellige *CYP21*-haploblokker hvor majoriteten av mutasjonene ble observert. Funnene ble trukket fram som støtte for teorien om to større migrasjonsbølger til dagens Finland (dualteorien) (66).

Mutasjonenes alder

Når mutasjoners alder skal kartlegges vurderes de både historisk, geografisk og på graden av homogenitet for sykdomsallelet. For den historiske delen av kartleggingen brukes kirkebøker og skatteregister som strekker seg tilbake 1600-tallet. De er nøye ført, men kan ikke ses på som fullstendig pålitelige, da individer av ulike grunner ikke har oppgitt korrekt informasjon til myndighetene/kirken. De brukes likevel til å danne slektstre som går ca. 16 generasjoner tilbake i tid for de fleste av dagens finner. Om et slektstre kan vise til én eller to felles forfedre kan det med stor sikkerhet slås fast at mutasjonen har oppstått et sted innenfor de 16 generasjonene. Dette er, som eneste FDH, tilfellet for Northern epilepsy syndrome (NE) (1, 67). For andre sykdommer brukes graden av LD for å vurdere alderen av mutasjonen. Måleenheten oppgis i centiMogans (cM) og tilsvarer ca. 1 million nukleotider. Jo eldre mutasjonen er, jo mindre vil cM for den aktuelle mutasjonen være, da et høyere antall rekombinasjoner vil ha funnet sted. For de aktuelle FDH-mutasjonene er det stor variasjon i

cM. Eksempelvis for nevnte NE ses en LD for sykdomsallelet på ~10cM, på motsatt side av skalaen er den høyt prevalente (i FDH-sammenheng) Aspartylglucosaminuria (AGU) med ~2cM. En LD på 2cM indikerer en mutasjon som har oppstått lenge før 1500-tallet. Trolig kom en slik mutasjon med immigranter som kom til early settlement-områdene av Finland for flere tusen år siden (68).

Geografisk distribusjon av FDH

All forskning på FDH er gjort i moderne tid med en finsk populasjon som har vært gjennom en betydelig demografisk endring. Intern migrasjon har siden 1950 bestått av økt tilflytting til tett befolkede områder og en tilsvarende reduksjon på landsbygda. Slike mønstre vil altså ikke være representative for de isolerte lokalsamfunnene. Det ble derfor på 1990-tallet gjennomført en større serie studier som undersøkte alle kjente FDH-pasienters geografiske opphav. Det totale antallet familier inkludert i studiene var 1520, foreldre og besteforeldre ble identifisert med fødested, totalt 8828 personer ble inkludert (96,8% av teoretisk mulig antall). Samtidig ble det valgt 324 kontrollfamilier. Fødestedet til besteforeldre av FDH-pasienter var omvendt proporsjonalt med befolkningstettheten i landet, mens kontrollfamiliene fulgte befolkningstettheten. Andelen av FDH besteforeldre var aller størst i Oulu fylket, det nest nordligste fylket. Det ble under samme serie laget kart som viste fordelingen av de individuelle sykdommene. Ved å sammenligne fordelingen av FDH besteforeldre ses tydelige trender som skiller sykdommene. Den største gruppen av FDH fordeler seg over store deler av LSA, men sykdommene viser en tydelig tendens til klyngedannelser i enkeltområder. Åtte FDH er mer jevnt fordelt, men fortsatt overrepresentert i LSA og viser mindre tendens til klyngedannelse. Åtte av sykdommene skiller seg ut ved å vise et annet mønster enn resten. Meckel syndrome og Diastrophic dysplasi følger befolkningstettheten, mens Northern epilepsy og Jansky Bielschowsky sykdom av finsk type er kun lokalisert til en liten region (4, 69).

De resterende fire sykdommene er de to x-kromosomale og de to dominante. Disse sykdommene vil bli berørt av samme populasjonsgenetiske krefter som autosomale, men de kan fordele seg i litt annet mønster. De x-kromosomale sykdommene vil ha kvinnelige bærere og mannlige affiserte. Begge de finske x-kromosomale sykdommene viser tydelig klyngedannelser og følger ikke befolkningstettheten i Finland. De to dominante sykdommene har debut sent i voksenlivet og deres reproduktive tilpasning er uaffisert. Dette har gjort at

også disse mutasjonene har fått økning i frekvens og ikke blitt selektert bort. Begge de finske dominante viser også tydelig klyngedannelse og følger heller ikke befolkningstettheten (69).

4.3.4 Den finske innavlskoeffisienten

Nært beslektede ekteskap er blitt foreslått som hovedårsaken til FDH. Det vil da være naturlig å se til sammenlignbare naboland. En studie gjort på temaet viste at 0,17% av finske ekteskap i tidsperioden 1878-1929 involverte ekteskap mellom søskenbarn. Andelen er av samme størrelse som de fleste andre land i Europa på samme tidspunkt. Ses tallene i sammenheng med det som er funnet utenfor Europa er de små; 4% i Japan, 20% i Nord-Afrika og 37% enkelte steder i Pakistan (70). Påfølgende vil innavlskoeffisienten i Finland være lav, i internasjonal sammenheng. De nevnte tall er for hele befolkningen, det er derfor undersøkt nærmere hvordan slektskap i FDH-familier er sammenlignet med den generelle befolkningen. En studie så på andelen av FDH foreldre som var søskenbarn for 24 FDH sykdommer. Andelen var 1,6%, en andel som var 10 ganger større enn i den generelle befolkningen. Samtidig var det kun 3. grads slektskap (søskenbarn) for 10 av sykdommene (1). Videre er det gjennom bruk av historiske kilder vist større slektskap mellom FDH pasienter enn den generelle befolkningen (3).

4.3.5 Utvalgte FDH

I avsnitt 4.3.3 ble den ulike distribusjonen av ulike FDH omtalt. For å utdype dette ytterligere er det valgt fire FDH, som alle er autosomal recessive sykdommer som viser ulik demografisk distribusjon (figur 8-11).

Salla sykdom av finsk type

Sykdommen er en sakte progressiv sykdom som fører til psykisk funksjonsnedsettelse og bevegelsesforstyrrelser, den eldste kjente pasienten er 70 år. Ingen kurativ behandling er kjent. Sykdommens etiologi er funnet å være en missens mutasjon på genet *SLC7A5* på kromosom 6. Mutasjonen har fått navnet Salla_{FIN} og ses hos 95% av finlendere med sykdommen (71). Mutasjonen medfører en lysosomal akkumulering av sialinsyre som fører til ulik grad av skader, hovedsakelig på nevroner (72). LD analyser viser lengder på ~10 cM. Molekylæregenetiske undersøkelser viser at pasienter med den finske varianten har haplotyper som skiller seg fra pasienter med andre former av sykdommen (73).

Navnet Salla deles av en kommune i vestlige Lappland hvor de fleste med sykdommen har sitt opphav. Området til dagens Salla var fram til 1600-1700 tallet bebodd av den samiske befolkningen. Sallaområdet var et av de siste områdene som ble befolket under den interne migrasjonen.

Til nå er det over 100 kjente pasienter i Finland, samtidig er det observert pasienter i Sverige og Russland med samme mutasjon som den finske varianten. Fra figur 8 ses fordelingen av kjente pasienters besteforeldre. Det er svært få tilfeller i det tett befolkede Sør-Finland, mens en tydelig klyngedannelse ses i området rundt Salla. Samtidig er det spredte tilfeller i hele området av de senere befolkede områdene av Finland. Studier gjort på tidlig 2000-tallet viste bærerfrekvenser i Salla-Kuusamo området på 1,87% (nesten 1:50), til sammenligning er bærerfrekvensen for hele Finland 0,44% (71).

Congenital nefrose av finsk type (CNF)

CNF var den første av de 36 FDH-sykdommene som ble grundig dokumentert (se 1.1 og 1.3.). Mutasjonen er en delesjon, med påfølgende avlesningsforskyvning for genet *NPHS1* på kromosom 19. Sykdommen var opp til 2000-tallet dødelig innen maksimalt 2 år. Nå har muligheten for nyretransplantasjon ført til overlevelse for affiserte nyfødte. Delesjonen er funnet på 78% av sykdomsallelene i den finske befolkningen (CNF_{Major}). Samtidig er det funnet en annen mutasjon (CNF_{Minor}) hos 16% av tilfellene. Videre ses en rekke andre mutasjoner i samme gen både i Finland, men også utenfor landets grenser. LD for sykdomsallelet er i FDH sammenheng lav med $\sim 3cM$ (74).

Geografisk er FDH-besteforeldre jevnt fordelt over hele Finland, men insidensen korrelerer ikke med befolkningstettheten og er per innbygger signifikant høyere i LSA (figur 9). Utenfor Finlands grenser er det rapporter om flere tilfeller av CNF. En akkumulering av CNF tilfeller er observert i Minnesota i USA, et sted hvor mange finner utvandret til på 1800 og 1900-tallet (75).

I dag er CNF den vanligste FDH sykdommen, både i insidens og i bærerfrekvens. Over 300 pasienter er kjent. Bærerfrekvensen for en av de to mutasjonene (major eller minor) er jevnt fordelt, med unntak av noen klyngedannelser. Sør i Bothnia-regionen vest i Finland er

bærerfrekvensen målt til 1:27, mens det for andre deler av Finland er opp mot 1:100, også for Sør-Finland (76).

Meckel syndrom (MKS)

Sykdommen er et dødelig malformasjonsyndrom med en triade av ryggmargsdefekt, cystisk og dysplastisk nyre og lever og polydaktyli. Pasientene er enten dødfødt eller dør få timer etter fødsel. MKS er delt i subgrupper basert på involvert gen (*MKSI-MKS10*). I Finland er det registrert tre ulike mutasjoner i to av gruppene (*MKSI* og *MKS6*), der *MKSI* mutasjoner står for 70% av tilfellene i Finland (77). Undersøkelser har funnet felles haplogrupper for pasienter med *MKSI* mutasjon av finsk type, der den største gruppen utgjør 38% av tilfellene (63). MKS ses også mange andre steder i verden, og bare en minimal andel av pasientene har den finske mutasjonen og de er kun observert i Europa (78). Tidlig på 2000-tallet, før kartlegging av gener og bestemmelser av haplotyper var gjennomført, var det spekulert i om sykdommen i det hele tatt hadde en plass i FDH (4).

Demografisk skiller MKS seg fra mønsteret som ses ved andre FDH, graden av isolasjon er betydelig redusert da forekomsten følger befolkningstettheten i større grad (figur 10). Slike antagelser støttes også av LD analyser som har vist cM på ~1. Totalt for den finske befolkningen har sykdommen en insidens på 1:15,000 og over 100 pasienter er kjent (69).

Northern Epilepsy (NE)

NE kommer til uttrykk i fem- til tiårsalderen med generaliserte tonisk-kloniske kramper. Krampetendensen forsvinner i ung voksen alder, men pasientene har unormal kognitiv utvikling med mild psykisk utviklingshemming. Forventet levealder påvirkes i liten grad. En punktmutasjon på genet *CLN8* på kromosom 8 forårsaker sykdommen. *CLN8s* nøyaktige funksjon er ikke kjent, men det er tenkt å ha en funksjon som ER-membranprotein. Samtidig er det vist at genets produkt har en mulig annen funksjon, da det sees fritt i enkelte celler, deriblant neuroner (79). Ved koblingsanalyser finner man stor grad av LD med en cM på ~10 (63)

Samtlige NE besteforeldre er født i et område i østlige Finland i regionen Kainuu (figur 11). Tidlig på 90-tallet ble det tegnet opp stamtavler for alle affiserte personer, 23 affiserte individer fra 11 familier. En felles forfar på 1700-tallet ble funnet for ni av familiene, de to andre familiene hadde en felles forfar i en bygd 30 km fra den andre stamtavlen og levde på

1800-tallet (67). Det er fortsatt bare litt over 20 kjente tilfeller. Bærerfrekvensen totalt i Kainuu-området er 1:46, mens det totalt i Finland er på 1:135 (80).

4.3.6 FDH i dag og framtidsutsikter

I dagens Finland er sykdommene sjeldne, hvert år fødes 0-6 barn som er affisert av en av de 36 sykdommene. Bærerfrekvensen for FDH er likevel høy og viser fortsatt regionale forskjeller i frekvens. For Finland samlet varierer estimerte frekvenstall fra 1/45 til 1/100-200 og insidensen av affiserte individer har holdt seg relativt stabil (6). De demografiske endringene de siste 70 årene har gått i retning av redusert isolasjon. Det ene aspektet er migrasjon, både intern og eksternt. I dag bor 40% av den finske befolkningen i større byer, samtidig har det vært stor innvandring fra andre land og 10% av befolkningen mellom 25 til 44 år har utenlands bakgrunn. Det er likevel naturlig og anta at flyttemønsteret fra bygder og mindre lokalsamfunn ikke skjer 100% tilfeldig, men at man vil se økt tilflytting til nærliggende større byer. Det andre aspektet er forbedring av infrastruktur som har gjort landets befolkning mer mobil, konseptet geografisk isolasjon er ikke-eksiterende.

Forsviner FDH?

Når den finske befolkningen mister sin isolasjon har flere spekulert i om FDH vil forsvinne. Dette spørsmålet har to svar; ja og nei. Sykdomsallelene vil ikke forsvinne, i alle fall ikke for de autosomal recessive sykdommene, men de vil i større grad fordeles geografisk og sannsynligheten for at to sjeldne alleler kombineres under befruktning blir mindre. Samtidig er det tenkelig at frekvensen vil reduseres med økt innvandring, men ellers er det ingen populasjonsgenetiske mekanismer som vil trekke i retning av at allelene fases ut. Når frekvensen av sykdomsallelene synker vil følgelig insidensen av affiserte personer falle (4).

Screeningsprogram

Ettersom sykdommene som inngår i FDH i stor grad ikke har kurativ behandling har det vært vurdert om sykdommene skal screenes for før eller under svangerskap (6). Det er i dag god kunnskap om den genetiske bakgrunnen for alle sykdommene og med moderne testmetoder vil dette la seg gjennomføre, både screening for bærerskap hos foreldre og genetiske undersøkelser av foster. Tjenester for bærer-screening tilbys hos private aktører i Finland, men er ikke et offentlig tilbud. På 90-tallet var det et prøveprosjekt i nordlige Finland for bærerscreening av aspartylglucosaminuria (AGU) og infantile neuronal ceroid lipofuscinosis

(INCL) uten at dette ble videreført(81). Det er altså ingen offentlige tilbud for bærerscreening og en av årsakene er at det regnes som lite kostnadseffektiv bruk av midler(82-84). I dag gjennomføres pre-implantasjonsdiagnostikk (PGD) på bakgrunn av kjent bærerskap av recessive sykdommer. Det er gjennom søket ikke funnet noen litteratur som sier om det har vært gjennomført noen PGD på sykdommer som inngår i FDH.

FinDis prosjektet

Det ble i 2017 igangsatt et stort genetisk prosjekt i Finland som skal samle inn blodprøver til 500,000 (10%) av den finske befolkningen for så å utføre genotyping gjennom helgenomssekvensering, innsamlingen av prøver vil foregå til ca. 2023 (<https://www.finngen.fi/>). Resultatet av et slikt prosjekt vil gi helt ny innsikt om det finske genom, og ikke minst FDH. Samtidig har Finland en lovgivning som gjør at biobanker kan kobles til andre nasjonale helse-, demografi- og sosiale databaser.

5 Diskusjon

Det er i oppgaven forsøkt å presentere de ulike drivkreftene bak menneskets genomiske utvikling, videre er det presentert hvordan dette gir utslag i isolerte populasjoner og til slutt vist hvordan dette ser ut i et land som Finland. Det genomiske fagfeltet er bare i startfasen og det er fortsatt mange spørsmål som ikke kan besvares. Samtidig publiseres det hele tiden ny forskning som gjør at tidligere antagelser ikke står like sterkt lenger. Dette gjelder for alle deler av oppgaven.

5.1 Populasjonsgenetiske mekanismer

I litteraturen er det stor enighet om mekanismene som førte til endrede allel- og genotypefrekvenser fra generasjon til generasjon. Mekanismene som ble presentert var migrasjon, seleksjon, mutasjoner, genetisk drift og selektivt partnervalg. Disse prosessene har ført til at man har en genetisk struktur som er i kontinuerlig endring. Det er mutasjoner som fører til at nye sykdomsalleler oppstår i en populasjon, så vil allelers videre skjebne avgjøres av de andre mekanismene, som har en mer *fordelende* rolle. Mutasjoner er kanskje den største utfordringen når en forsøker å følge geners utvikling tilbake i tid. Tidligere har fylogenetiske beregninger blitt brukt for å kalkulere en mutasjonsrate som kan brukes i arbeidet. I nyere tid er det derimot gjort undersøkelser av denne raten *de novo* som har vist seg å være halvparten av de første beregningene (30). Om de nye beregningene er korrekte indikerer det en avtagende mutasjonsrate, eller en mutasjonsrate som svinger (31). Samtidig tyder de nye beregningene på at enkelte loci har høyere mutasjonsrater enn andre deler av genomet. Forskjeller mellom ulike etnisiteter er også påpekt. Alle disse nye funnene gjør det vanskeligere å forstå genomets utvikling og hvordan vi er endt opp med den genetiske diversiteten som ses i dag. Den molekylære klokken som er brukt i tidfesting av større endringer i DNAet kan altså vise seg å tikke uregelmessig (85).

Det er i det genetiske forskningsmiljøet stor enighet om prosessene som fører til genetisk variasjon i en populasjon, men hvilke mekanismer som er av størst betydning strides det om. Det ses et tydelig skille mellom de som mener at naturlig seleksjon, haiker-gener og selective sweep er hovedarkitekten bak den genetiske strukturen i en populasjon og de som mener tilfeldigheter og genetisk drift er av størst betydning (33, 86, 87).

Det begge sider enes om er når en av mekanismene tydelig er mest utslagsgivende. Ved store seleksjonskoeffisienter er naturlig seleksjon mest utslagsgivende, men for små seleksjonskoeffisienter er genetisk drift og populasjonens størrelse avgjørende. Som sagt tidligere vil genetisk haiking bidra til økte frekvenser for gener uavhengig av deres seleksjonskoeffisienter, altså vil tilfeldigheter også være i spill ved seleksjon (35).

Jeg har ved flere anledninger i oppgaven omtalt mekanismene som om de *bidrar til diversitet*, en slik formulering er en sannhet med modifikasjoner. En mer korrekt formulering vil heller være at de er årsaken til den genetiske sammensetningen som ses i populasjoner. Enkelte av mekanismene øker ikke diversitet, men har heller motsatt effekt; de skaper en mer homogen genetisk sammensetning. Drivkrefter som seleksjon, grunnleggereffekt, flaskehals og til en viss grad genetisk drift vil senke diversiteten i en populasjon (35). På den andre siden kan man, ved å se flere populasjoner under ett, si at mekanismene har ført til økt diversitet. Dette fordi ulike alleler kan ha fått en frekvensøkning som ikke hadde oppstått, hadde det ikke vært for at de var geografisk separert. En slik mulighet for diversitet er et resultat av migrasjon. Den andre mekanismen som utelukkende skaper diversitet er mutasjoner (36, 88).

5.2 Isolerte populasjoner

Når de nevnte mekanismene virker innad i en isolert populasjon vil de i ulik grad bidra til endringer av allelefrequenser. Der det er stor uenighet i forskningsmiljøene om hva som bidrar mest, er det i mindre populasjoner lettere å forholde seg til mekanismene. Når det snakkes om isolasjon blir dette et definisjonsspørsmål uten en definisjon. Det kan tenkes at graden av isolasjon skal reflekteres i genetisk homogenitet. Det kan til en viss grad være riktig, men det som virkelig styrer den genetiske utviklingen på sikt er to hovedfaktorer; populasjonens størrelse (N_e) og graden av migrasjon. Når populasjonens størrelse er lav og isolert øker bidraget fra genetisk drift (40, 89). Tilfeldigheter vil i enklere grad eliminere eller fikse alleler. En slik prosess vil altså kunne fjerne alleler som den grunnleggende populasjonen hadde med seg. Når de er eliminerte vil de være forsvunnet for populasjonen for all fremtid(43). Den andre mekanismen som er av stor betydning er migrasjon. Dens betydning vil også være større om N_e er liten, da vil de nye genene som kommer inn i populasjonen utgjøre en større del av populasjonens genom (36, 40).

Et viktig aspekt som må trekkes fram er tiden en populasjon er isolert. Jo lenger en enkel populasjon er isolert, jo lavere blir diversiteten. Det vil være mutasjoner som vil virke i motsatt retning, men sammenlignet med genetisk drift vil de være av liten betydning (40). Hvis en populasjon ikke får inn nye alleler gjennom migrasjon vil populasjonen med tiden bli mer homogen enn utgangspopulasjonen. Videre gir tiden rom for flaskehalser som ytterligere kan redusere diversiteten. I litteraturen illustreres graden av isolasjon med begrepet *innavl*. En populasjon som har vært utsatt for stor isolasjon, vil ha en høy innavlskoeffisient. En av metodene for å regne ut innavlskoeffisienten som ble trukket fram i 4.2.1 var å se på graden av homozygoti-heterozygoti. Den isolerte populasjonen vil ha flere individer som er homozygote for en allele enn en populasjon som ikke har vært utsatt for isolasjon (43). De nevnte faktorene som påvirker genetisk diversitet i en isolert populasjon er illustrert i figur 12.

En genetisk homogen befolkning trekkes fram som en ressurs i jakten på risikogener for komplekse genetiske sykdommer. Homogenitet gir færre forskjeller mellom individer, slik at varianter som har felles assosiasjon til komplekse sykdommer lettere kan oppdages. Akkurat derfor vil isolerte populasjoner være enklere å bruke i slik forskning (38).

5.3 Finlands unike genetikk

FDH som sykdomsgruppe er, selv i finsk sammenheng, svært sjelden. Insidensen er ca. 1:10.000 som indikerer et årlig antall på ca. 6 fødte barn med en av de 36 sykdommene. Det som derimot ikke er sjeldent er bærerfrekvensen. Frekvensen som er estimert varierer fra 1:45 til 1:100-200 (6). Et viktig poeng å ha med seg her er at dette er estimater basert på den totale befolkningen. FDH har fått sin framvekst i de senere befolkede områdene, som utgjør en betydeligere lavere andel av befolkningen. For enkelte områder er bærerfrekvensen av enkelte FDH-alleler estimert til å være 1:10 (4). Et viktig poeng som det vises til i oppgaven og som hele fundamentet FDH er bygget på; det er i 70-100% av tilfellene én og samme mutasjon som fører til sykdom. Den vanligste kalles *major* og den nest vanligste kalles *minor*. Sammen utgjør de nærmest 100% av sykdomstilfellene. Det betyr også at det er snakk om to unike finske mutasjoner for mange av sykdommene, ikke bare en. Videre må det trekkes fram at *major* og *minor* mutasjoner vil sammen, stort sett, føre til samme fenotypiske uttrykk (6, 63).

Når årsaken til Finlands genetiske struktur diskuteres i litteraturen trekkes migrasjonen inn i LSA og dannelse av isolerte lokalsamfunn på 1500-tallet som hovedårsaken (9, 63, 65). Samtidig trekkes det fram at Finland i større grad må ha vært isolert før denne migrasjonen. De fleste av mutasjonene viser, med sin grad av LD til omkringliggende genetiske markører, at de er betydelig eldre enn 500 år og ses nærmest ikke andre steder i Europa (68). Det er da to måter å se for seg hvordan FDH har oppstått; (1) Det var en håndfull svært sjeldne mutasjoner, som tilfeldigvis ble med nordover på 1500-tallet og har gjennom isolasjonens krefter fått øke i frekvens eller (2) Finland har vært en isolert populasjon i flere tusen år. Når disse settes opp mot hverandre er senario to mest sannsynlig. Dette fordi mange FDH-pasienter stammer fra Sør-Finland og fordi FDH ikke er det eneste som er unikt med Finlands genetiske struktur, den generelle reduserte diversiteten er også påfallende. Mange FDH-mutasjoner har vært utbredt i Finland før migrasjonen på 1500-tallet, men det var ikke før isolasjonens påvirkning og reduksjon av N_e at allelene fikk økning i frekvens.

Hvordan det demografiske landskapet i Finland har utviklet seg siden siste istid kan det med dagens kunnskap ikke avgjøres. Den tradisjonelle teorien, dualteorien, om at finners opphav hovedsakelig er en følge av to større migrasjonsbølger, er det sådd tvil om. Både basert på arkeologiske funn, karbondatering av kornsorter og enkelte nyere genetiske studier framstår det heller som en prosess med jevn tilstrømming av individer (56, 58). I motsetning til slike påstander viser de genetiske undersøkelsene av haplogrupper tydelig en finsk populasjon med dualt opphav og flaskehals for 2000 og 4000 år siden, men det understrekes i studiene at beregningene er usikre estimater (60, 63). Det felles opphavet som finnes viser stor likhet med vestlig europeiske haplogrupper, med innslag av øst-europeiske haplogrupper (57).

Når studier viser en tydelig vest til øst forskjell i finners genetiske opphav skaper det problemer for teorien om at enkelte familier spredte seg i vifte-mønster fra Sør-Savo for 500 år siden. At personer vandret ut fra Sør-Savo er godt dokumentert, men de nyere undersøkelsene bringer med seg et mer nyansert bilde. Det kan da tenkes at det samtidig har «lekket» inn personer fra øst og vest som har bidratt til den genetiske strukturen. Det var i LSA snakk om små populasjoner og genetisk innblanding fra vest og øst ville fått betydning for den totale diversiteten som kan ses i dag. Dermed kan man samtidig si at finner har et dualt opphav, men om dette er et resultat av migrasjonsbølger flere tusen år tilbake i tid eller om det er gradvis innvandring fra sørvest og øst kan det ikke slås fast.

De første genetiske undersøkelserne førte også med seg resultater som har utfordret de etablerte teorier om hvordan FDH har oppstått.; Mangelfull mtDNA homogenitet i den finske befolkningen. I de presenterte funnene er det oppgitt flere forklaringer; økt mutasjonsrate for mtDNA og mannlig migrasjon (57, 60). I én nyere studie viser det seg derimot at mtDNA likevel viser samme reduserte grad av diversitet(58). Om resultatene fra denne studien er korrekt besvarer det mange av spørsmålene som ble reist etter de første genetiske undersøkelserne av den finske befolkningen.

Når FDH-sykdommene ses i sammenheng med FDH-besteforeldres fødested illustrer dette tydelig genetisk drifts tilfeldigheter. Ettersom Sør-Savo folket spredte seg i et viftemønster og dannet lokale samfunn som i større grad var isolert fra hverandre ser man hvordan enkelte alleler har fått en tydelig økning i frekvens og kommer til uttrykk i form av økt forekomst av enkelte sykdommer. Samtidig er det i andre lokalsamfunn fullstendig fravær av enkelte sykdomsgener (4, 69). Slike funn vitner om at en eller to grunnleggere av et lokalsamfunn har tatt med seg sykdomsallelet og at det ved genetisk drift har økt i frekvens. Videre er det andre sykdommer som er jevnt fordelt utover i LSA. Det kan da tenkes at slike sykdommer hadde en høyere frekvens i Sør-Savo allerede før migrasjonen innover i landet startet. Antagelsen støttes videre av genetiske undersøkelser som finner mindre LD for sykdommene som er jevnere fordelt. Stor grad av LD ses for mutasjoner som er lokalisert til en eller to nærliggende lokalsamfunn (90). Det vitner om en mutasjon som enten har oppstått etter migrasjon, eller grunnlegger-mutasjon som har økt i frekvens på grunn av genetisk drift.

Foruten migrasjon har gjentatte flaskehalsen gjennom de siste 500 år ytterligere bidratt til FDH-allelers økning i frekvens (64). At det akkurat er de sykdommene som ses i dag, kan ses på som fullstendig tilfeldig. Det er tenkelig at mange andre sykdomsgener har gått tapt, da lav N_e kan føre til raskere eliminasjon av enkelte gener.

Svakheter ved oppgaven

Når svakheter i oppgaven skal påpekes er det enkelte element som må belyses. Det er ennå stor uenighet knyttet de ulike drivkreftene som omtales i seksjon 4.1 og om hvilke mekanismer som har vært mest bidragsytende. Noen sikker konklusjon for akkurat dette kan ikke fattes med det datagrunnlaget som ble brukt til oppgaven.

For litteraturen som er brukt til å besvare problemstillingen med hensyn på FDH framstår det som om datagrunnlaget er noe tynt, særlig i forhold til finnenes tidligere historie. Det er

sprikende forklaringer og mange av artiklene peker mer eller mindre tilbake til samme referanse (Norio. 2002). Videre er det meste av studier på FDH gjort på 1990-tallet og tidlig 2000-tallet. De siste 15 år er det publisert få artikler som omhandler temaet. Samtidig brukes fylogenetiske mutasjonsrater som en del av utregningen når mutasjoners alder skal fastslås og finners opphav skal kalkuleres, om de nye beregningene av mutasjonsrater stemmer fører dette med seg utfordringer denne studien ikke har tatt høyde for.

Det skal også påpekes at dette er en oppgave som omfavner temaet svært bredt og enkelte funn og synspunkter er utelatt.

6 Konklusjon

Det har i oppgaven blitt vist hvordan genetisk drift, mutasjoner, seleksjon, migrasjon, partnervalg og flaskehals har drevet fram den genetiske sammensetningen. Dette er illustrert med fallende diversitet fra menneskets oppstandelse i Afrika og utover. Hvilke krefter som er mest bidragsytende i denne utviklingen kan ikke med nåværende forskning fastslås med sikkerhet. Men det er tydelig bevist at lav N_e gir tilfeldigheter større betydning og at stor N_e taler for seleksjonens krefter. Mutasjoner danner grunnlaget og vil i all tid være årsaken til at nye alleler kommer inn i en populasjon.

Når slike krefter overføres til isolerte populasjoner er det den grunnleggende populasjonen som danner bakgrunnen for videre utvikling. Ved fortsatt isolasjon og dermed fravær av migrasjon vil den genetiske sammensetningen bli mer homogen. Genetisk drift kan da resultere i at et lavfrekvent recessivt sykdomsallel øker i frekvens. Når allelefrekvenser øker vil også insidensen av den aktuelle sykdommen øke. Akkurat dette har skjedd med den finske populasjon. Finland er i genetisk sammenheng helt unik. Ingen land i Europa kan vise til større genetisk homogenitet. Populasjonen er representert av et fåtall haplogrupper med hovedsakelig europeisk opprinnelse. Det tyder på et fåtall migrasjoner og vitner om en populasjon som i stor grad har vært isolert, lenge før migrasjonen på 1500-tallet.

Nårtid dagens finner første gang etablerte seg i Finland kan ikke sies med sikkerhet, men at det har skjedd migrasjon av et fåtall grupper mennesker, i to bølger, kan fastslås. Mutasjonene i FDH er relativt unge, det ses både på genetisk nivå og ved å sette de i historiske setting ved hjelp av stamtre. Framtiden for sykdomsgruppen vites ikke, men stor migrasjon innad i Finland og innvandring fra andre land vil begge føre til en jevnere fordeling av sykdomsalleler med den konsekvens at insidensen for sykdommene reduseres. Økt mobilitet, og dermed økt geografisk fordeling av sykdomsalleler, gjør det også mindre sannsynlig at nye FDH'er oppdages. Uavhengig av dette har Finland fortsatt en unik genetisk struktur og dermed en nytteverdi innen genetisk forskning og karlegging av risikogener, forskning som kommer til å fortsette i årene som kommer.

7 Referanseliste

1. Norio R. Finnish Disease Heritage I: characteristics, causes, background. *Hum Genet.* 2003;112(5-6):441-56.
2. Nevanlinna HR. The Finnish population structure A genetic and genealogical study. *Hereditas.* 1972;71(2):195-235.
3. Norio R. Heredity in the congenital nephrotic syndrome: a genetic study of 57 Finnish families with a review of reported cases: tr.; 1966.
4. Norio R, Löytönen M. . The finnish disease heritage. *Fennia.* 2002;180 (180):177-82.
5. Polvi A, Linturi H, Varilo T, Anttonen A-K, Byrne M, Fokkema IFAC, et al. 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;34(11):1458-66.
6. Kääriäinen H, Muilu J, Perola M, Kristiansson K. Genetics in an isolated population like Finland: a different basis for genomic medicine? *J Community Genet.* 2017;8(4):319-26.
7. Singelton F. History of Finland. A Short History of Finland. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. p. 1-17.
8. Eriksson AW. Genetic polymorphisms in Finno-Ugrian populations. Finns, Lapps and Maris. *Isr J Med Sci.* 1973;9(9):1156-70.
9. Norio R. Finnish Disease Heritage II: population prehistory and genetic roots of Finns. *Hum Genet.* 2003;112(5-6):457-69.
10. Jussila O, Nevakivi J, Hentilä S. From grand duchy to modern state: a political history of Finland since 1809. London: Hurst & Co.; 1999. 3-6 p.
11. Solstein EM, Sandra. Finland: a country study: Washington, D.C. : Federal Research Division, Library of Congress; 1990. 81-2 p.
12. Markkola P. The Long History of Lutheranism in Scandinavia. From State Religion to the People's Church. *Perichoresis.* 2015;13(2):3-15.
13. Hall B, Strickberger MW, Hallgreimsson B. Strickberger's Evolution. 5th ed. Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2008. 174-90 p.
14. Sjøberg NO. Molekylær genetikkk viten V, editor. Høvik2013. 273-90 p.
15. Cooper CJ, Dutta NT, Martin CE, Piscione TD, Thorner PS, Jones N. Characterization of a novel disease-associated mutation within NPHS1 and its effects on nephrin phosphorylation and signaling. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203905-e.
16. University of Wales College of Medicine CG. [Internett database]. Wales: Cardiff : University of Wales College of Medicine; The human gene mutation database (HGMD) [updated mars 2019; cited 25.05.2019. Available from: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=nphs1>.
17. Hormozdiari F, Zhu A, Kichaev G, Ju CJT, Segrè AV, Joo JWJ, et al. Widespread Allelic Heterogeneity in Complex Traits. *Am J Hum Genet.* 2017;100(5):789-802.
18. . University of Wales College of Medicine CG. [Internett database]. Wales: Cardiff : University of Wales College of Medicine; The human gene mutation database (HGMD) [updated mars 2019; cited 25.05.2019. Available from: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=cftr>.

19. Genomes Project C, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
20. Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics 4*: Garland Science/Taylor & Francis Group; 2011.
21. Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR, Gibbs RA. Human genome sequencing in health and disease. *Annu Rev Med*. 2012;63:35-61.
22. Gibbs RA, Belmont JW, Hardenbol P, Willis TD, Yu F, Yang H, et al. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426(6968):789-96.
23. Jobling MA. The impact of recent events on human genetic diversity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1590):793-9.
24. Nussbaum RL. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2016.
25. Slatkin M. Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet*. 2008;9(6):477-85.
26. Robinson MA. Linkage Disequilibrium. In: Delves PJ, editor. *Encyclopedia of Immunology (Second Edition)*. Oxford: Elsevier; 1998. p. 1586-8.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097-e.
28. Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet*. 2005;366(9489):941-51.
29. Blanton RE. Population Genetics and Molecular Epidemiology of Eukaryotes. *Microbiol Spectr*. 2018;6(6):10.1128/microbiolspec.AME-0002-2018.
30. Simonti CN, Capra JA. The evolution of the human genome. *Curr Opin Genet Dev*. 2015;35:9-15.
31. Scally A, Durbin R. Revising the human mutation rate: implications for understanding human evolution. *Nat Rev Genet*. 2012;13:745.
32. Rees JL, Harding RM. Understanding the Evolution of Human Pigmentation: Recent Contributions from Population Genetics. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3, Part 2):846-53.
33. Harris EE, Meyer D. The molecular signature of selection underlying human adaptations. *Am J Phys Anthropol*. 2006;131(S43):89-130.
34. Nielsen R. Molecular Signatures of Natural Selection. *Annu Rev Genet*. 2005;39(1):197-218.
35. Harris EE. Nonadaptive processes in primate and human evolution. *Am J Phys Anthropol*. 2010;143(S51):13-45.
36. Charlesworth B. Effective population size and patterns of molecular evolution and variation. *Nat Rev Genet*. 2009;10:195.
37. Via S. Natural selection in action during speciation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106 Suppl 1(Suppl 1):9939-46.
38. Peltonen L, Palotie A, Lange K. Use of population isolates for mapping complex traits. *Nat Rev Genet*. 2000;1(3):182-90.
39. Kruglyak L. Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. *Nat Genet*. 1999;22(2):139-44.
40. Hatzikotoulas K, Gilly A, Zeggini E. Using population isolates in genetic association studies. *Brief Funct Genomics*. 2014;13(5):371-7.

41. Colonna V, Pistis G, Bomba L, Mona S, Matullo G, Boano R, et al. Small effective population size and genetic homogeneity in the Val Borbera isolate. *Eur J Hum Genet.* 2012;21:89.
42. Wright S. The genetical structure of populations. *Ann Eugen.* 1951;15(4):323-54.
43. Arcos-Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet.* 2002;61(4):233-47.
44. Leutenegger A-L, Prum B, Génin E, Verny C, Lemainque A, Clerget-Darpoux F, et al. Estimation of the inbreeding coefficient through use of genomic data. *Am J Hum Genet.* 2003;73(3):516-23.
45. McEvoy BP, Powell JE, Goddard ME, Visscher PM. Human population dispersal "Out of Africa" estimated from linkage disequilibrium and allele frequencies of SNPs. *Genome Res.* 2011;21(6):821-9.
46. Ginns EI, Ott J, Egeland JA, Allen CR, Fann CSJ, Pauls DL, et al. A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat Genet.* 1996;12(4):431-5.
47. Schneider JL, Hsueh W-C, Mitchell BD, Burns DK, Ehm MG, Wagner MJ, et al. Genome-Wide Scan of Obesity in the Old Order Amish. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1199-205.
48. Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M, Olender T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet.* 2001;29:83.
49. Ostrer H, Skorecki K. The population genetics of the Jewish people. *Hum Genet.* 2013;132(2):119-27.
50. Anderson SL, Coli R, Daly IW, Kichula EA, Rork MJ, Volpi SA, et al. Familial dysautonomia is caused by mutations of the IKAP gene. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):753-8.
51. Cohn DH, Shohat T, Yahav M, Ilan T, Rechavi G, King L, et al. A locus for an autosomal dominant form of progressive renal failure and hypertension at chromosome 1q21. *Am J Hum Genet.* 2000;67(3):647-51.
52. Myerowitz R, Costigan FC. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem.* 1988;263(35):18587-9.
53. Houwen RHJ, Baharloo S, Blankenship K, Raeymaekers P, Juyn J, Sandkuijl LA, et al. Genome screening by searching for shared segments: mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nat Genet.* 1994;8(4):380-6.
54. Varilo T, Peltonen L. Isolates and their potential use in complex gene mapping efforts. *Curr Opin Genet Dev.* 2004;14(3):316-23.
55. Bourgain C, Genin E. Complex trait mapping in isolated populations: Are specific statistical methods required? *Eur J Hum Genet.* 2005;13(6):698-706.
56. Lahtinen M, Oinonen M, Tallavaara M, Walker JW, Rowley-Conwy P. The advance of cultivation at its northern European limit: Process or event? *The Holocene.* 2017;27(3):427-38.
57. Palo JU, Ulmanen I, Lukka M, Ellonen P, Sajantila A. Genetic markers and population history: Finland revisited. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(10):1336-46.
58. Översti S, Onkamo P, Stoljarova M, Budowle B, Sajantila A, Palo JU. Identification and analysis of mtDNA genomes attributed to Finns reveal long-stagnant demographic trends obscured in the total diversity. *Sci Rep.* 2017;7(1):6193-.

59. Lao O, Lu TT, Nothnagel M, Junge O, Freitag-Wolf S, Caliebe A, et al. Correlation between Genetic and Geographic Structure in Europe. *Curr Biol.* 2008;18(16):1241-8.
60. Sajantila A, Salem AH, Savolainen P, Bauer K, Gierig C, Pääbo S. Paternal and maternal DNA lineages reveal a bottleneck in the founding of the Finnish population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(21):12035-9.
61. Kittles RA, Perola M, Peltonen L, Bergen AW, Aragon RA, Virkkunen M, et al. Dual origins of Finns revealed by Y chromosome haplotype variation. *Am J Hum Genet.* 1998;62(5):1171-9.
62. Kerminen S, Havulinna AS, Hellenthal G, Martin AR, Sarin A-P, Perola M, et al. Fine-Scale Genetic Structure in Finland. *G3 (Bethesda).* 2017;7(10):3459-68.
63. Peltonen L, Jalanko A, Varilo T. Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum Mol Genet.* 1999;8(10):1913-23.
64. Neumann J, Lindgrén S. Great Historical Events That Were Significantly Affected by the Weather: 4, The Great Famines in Finland and Estonia, 1695–97. *Bull Am Meteorol Soc.* 1979;60(7):775-87.
65. Westerholm J. Populating Finland. FENNIA [Internet]. 1 [cited 7May2019];180(1-2):123-40. Available from: <https://fennia.journal.fi/article/view/3771>.
66. Levo A, Jaaskelainen J, Sistonen P, Siren MK, Voutilainen R, Partanen J. Tracing past population migrations: genealogy of steroid 21-hydroxylase (CYP21) gene mutations in Finland. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(2):188-96.
67. Hirvasniemi A, Lang H, Lehesjoki AE, Leisti J. Northern epilepsy syndrome: an inherited childhood onset epilepsy with associated mental deterioration. *J Med Genet.* 1994;31(3):177-82.
68. Peltonen L, Pekkarinen P, Aaltonen J. Messages from an isolate: lessons from the Finnish gene pool. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995;376(12):697-704.
69. Norio R. The Finnish Disease Heritage III: the individual diseases. *Hum Genet.* 2003;112(5-6):470-526.
70. Bittles AH. The Role and Significance of Consanguinity as a Demographic Variable. *Popul Dev Rev.* 1994;20(3):561-84.
71. Aula N, Salomäki P, Timonen R, Verheijen F, Mancini G, Månsson JE, et al. The spectrum of SLC17A5-gene mutations resulting in free sialic acid-storage diseases indicates some genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2000;67(4):832-40.
72. Paavola LE, Remes AM, Harila MJ, Varho TT, Korhonen TT, Kari M. A 13-year follow-up of Finnish patients with Salla disease. *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):20-.
73. Schleutker J, Laine A-P, Haataja L, Renlund M, Weissenbach J, Aula P, et al. Linkage Disequilibrium Utilized to Establish a Refined Genetic Position of the Salla Disease Locus on 6q14-q15. *Genomics.* 1995;27(2):286-92.
74. Männikkö M, Kestailä M, Holmberg C, Norio R, Ryyänen M, Olsen A, et al. Fine mapping and haplotype analysis of the locus for congenital nephrotic syndrome on chromosome 19q13.1. *Am J Hum Genet.* 1995;57(6):1377-83.
75. Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, Vernier RL. Congenital nephrotic syndrome: Evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr.* 1984;105(4):549-57.
76. Pastinen T, Perola M, Ignatius J, Sabatti C, Tainola P, Levander M, et al. Dissecting a population genome for targeted screening of disease mutations. *Hum Mol Genet.* 2001;10(26):2961-72.

77. Tallila J, Jakkula E, Peltonen L, Salonen R, Kestilä M. Identification of CC2D2A as a Meckel syndrome gene adds an important piece to the ciliopathy puzzle. *Am J Hum Genet.* 2008;82(6):1361-7.
78. Kyttälä M, Tallila J, Salonen R, Kopra O, Kohlschmidt N, Paavola-Sakki P, et al. MKS1, encoding a component of the flagellar apparatus basal body proteome, is mutated in Meckel syndrome. *Nat Genet.* 2006;38(2):155-7.
79. Passantino R, Cascio C, Deidda I, Galizzi G, Russo D, Spedale G, et al. Identifying protein partners of CLN8, an ER-resident protein involved in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(3):529-40.
80. Ranta S, Zhang Y, Ross B, Lonka L, Takkunen E, Messer A, et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and *mnd* mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet.* 1999;23(2):233-6.
81. Kallinen J, Heinonen S, Palotie A, Mannermaa A, Ryyanen M. Antenatal gene tests in low-risk pregnancies: molecular screening for aspartylglucosaminuria (AGU) and infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (INCL) in Finland. *Prenat Diagn.* 2001;21(5):409-12.
82. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6):e1-e12.
83. Jallinoja P, Aro A. Does knowledge make a difference? The association between knowledge about genes and attitudes toward gene tests. *J Health Commun.* 2000;5:29-39.
84. Autti-Rämö I, Måkelå M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr.* 2005;94(8):1126-36.
85. Ho SYW, Larson G. Molecular clocks: when times are a-changin'. *Trends Genet.* 2006;22(2):79-83.
86. Kern AD, Hahn MW. The Neutral Theory in Light of Natural Selection. *Mol Biol Evol.* 2018;35(6):1366-71.
87. Hahn MW. Toward a Selection Theory of Molecular Evolution. *Evolution.* 2008;62(2):255-65.
88. Patrik N, Jeffrey LF. Genome evolution and speciation: Toward quantitative descriptions of pattern and process. *Evolution.* 2013;67:2461-7.
89. Otto SP, Whitlock MC. The Probability of Fixation in Populations of Changing Size. *Genetics.* 1997;146(2):723.
90. Peltonen L. Molecular background of the Finnish disease heritage. *Ann Med.* 1997;29(6):553-6.

8 Vedlegg

8.1 Tabeller

Inklusjonskriterier		Eksklusjonskriterier
Type artikler	Oversiktsartikler	Utilgjengelighet via UiT sine sider. Artikler som omhandlet spesifikke gener/sykdommer. Artikler som kun omhandlet beskrivelse av tekniske analyser.
Art	Menneske	
Språk	Engelsk	
Tidsavgrensning	Siste 10 år (3 år på Medline)	

Tabell 1 Inklusjons-/eksklusjonskriterier for søk 1

Inklusjonskriterier		Eksklusjonskriterier
Type artikler	Oversiktsartikler	Utilgjengelighet via UiT sine sider. Artikler som omhandler helt spesifikke isolater eller sykdommer, uten å se på mekanismene bak ble ekskludert.
Art	Menneske	
Språk	Engelsk	
Tidsavgrensning	Ingen	

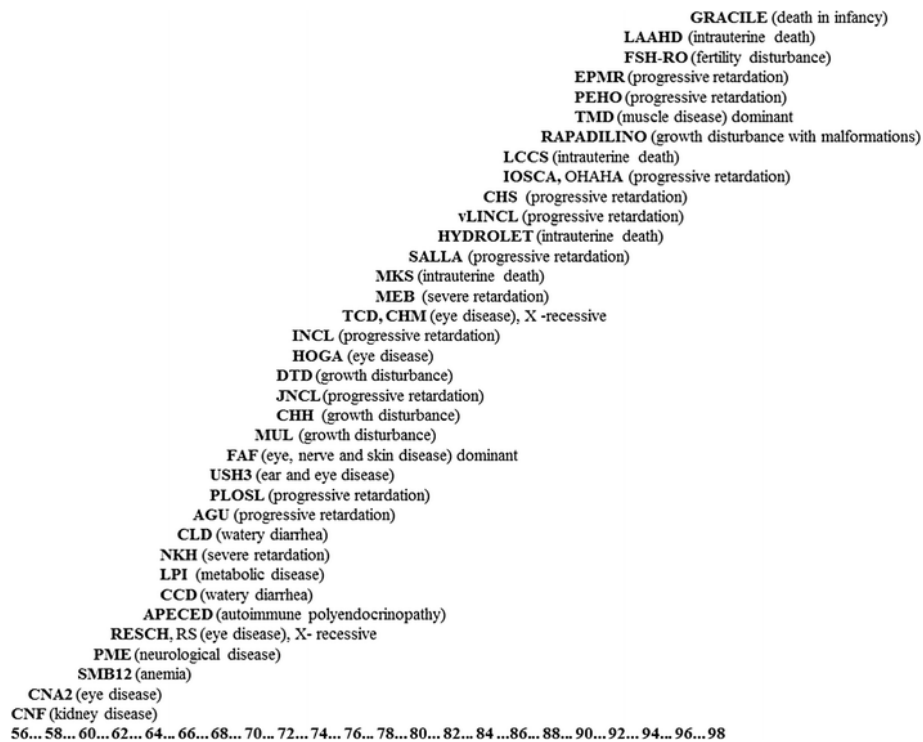
Tabell 2 Inklusjons-/eksklusjonskriterier for søk 2

Inklusjonskriterier		Eksklusjonskriterier
Type artikler	Alle	Artikler som omhandlet helt spesifikke sykdommer uten å ta for seg FDH som helhet eller utvikling.
Art	Menneske	
Språk	Engelsk	
Tidsavgrensning	Ingen	

Tabell 3 Inklusjons-/eksklusjonskriterier for søk 3

8.2 Figurer

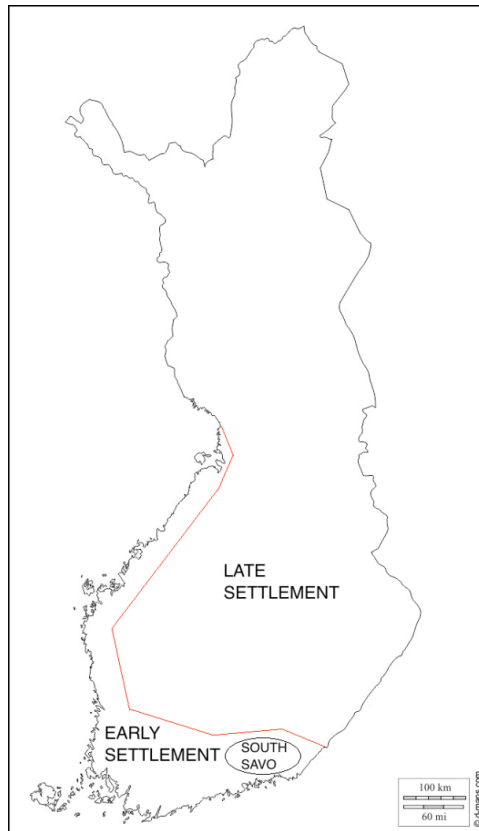
Alle figurer er brukt med tillatelse fra opprettshaver



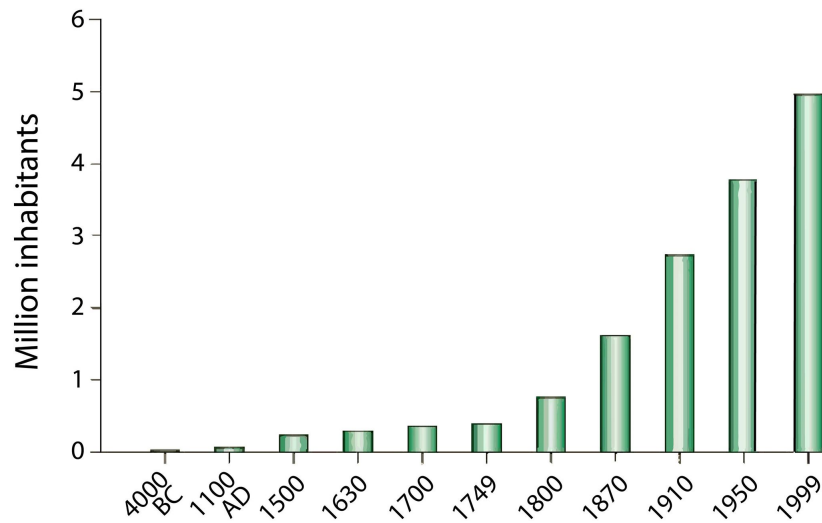
Figur 1 - FDH i kronologisk rekkefølge og med typisk fenotypisk presentasjon. Ref. 6 (fig. 2 s. 321)



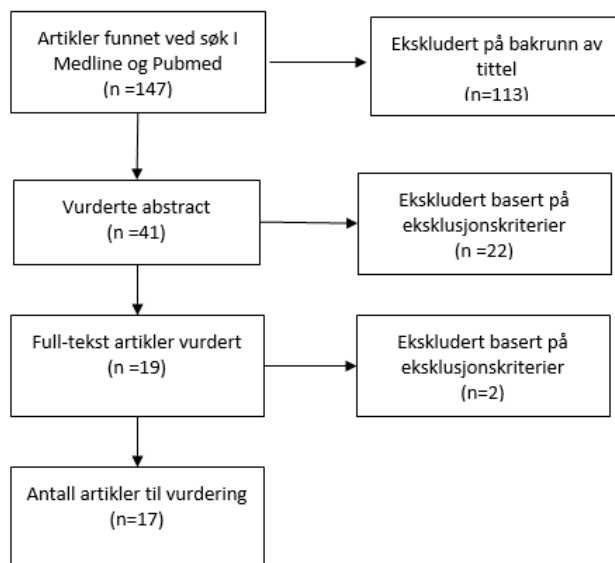
Figur 2 - Finlands geografiske plassering i Nord-Europa



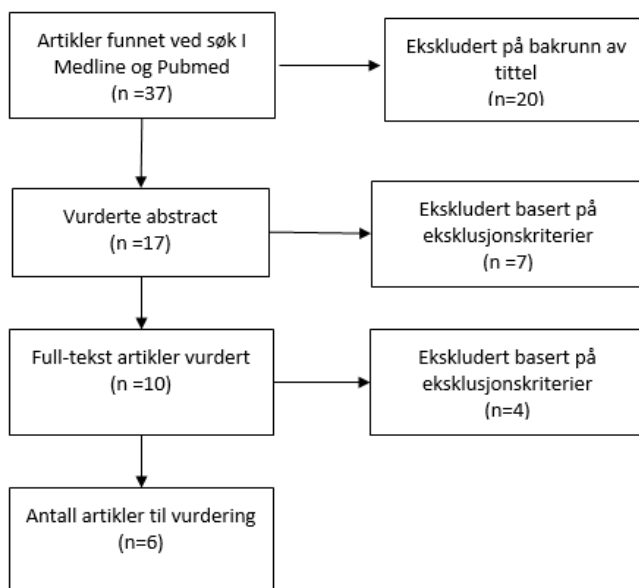
Figur 3 - Viser Finlands tidligere og senere bebodde områder (ESA og LSA)



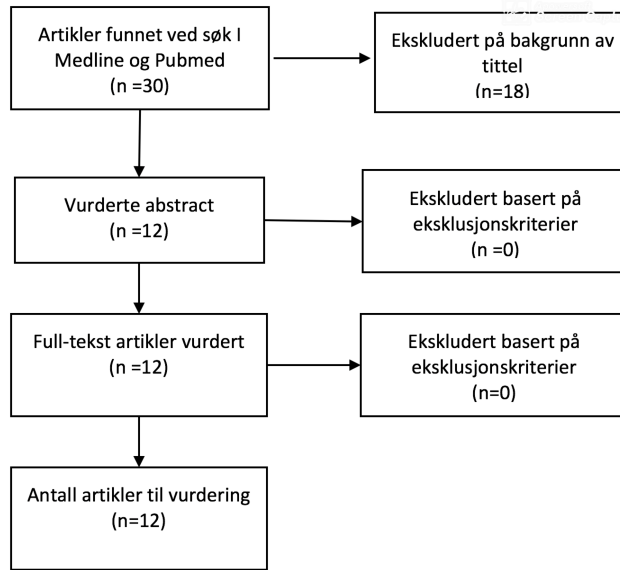
Figur 4 Historisk utvikling av Finlands populasjonsstørrelse. Adaptert fra ref. 38 (Box 2 s. 184)



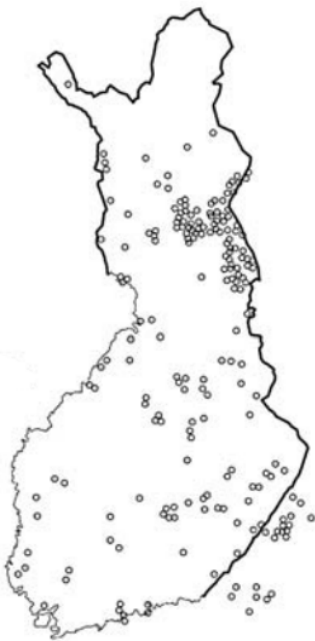
Figur 5 Flytdiagram for litteratursøk 1



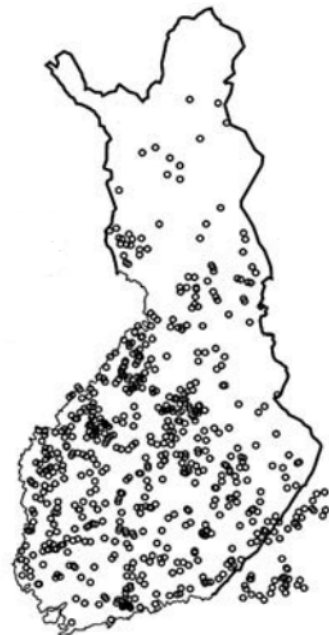
Figur 6 Flytdiagram for litteratursøk 1



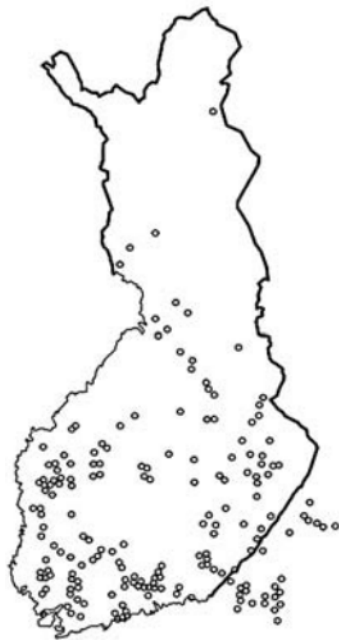
Figur 7 Flytdiagram for litteratursøk 3



Figur 8 Geografisk fordeling av Salla sykdom basert på besteforeldres fødested. Ref. 68 (fig 31, s. 505)



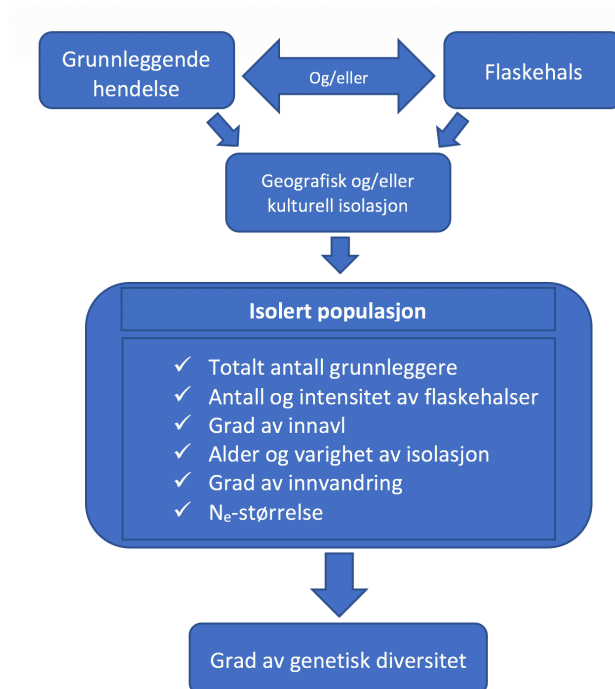
Figur 9 Geografisk fordeling av CNF basert på besteforeldres fødested. Ref. 68 (fig. 8, s. 480)



Figur 10 Geografisk fordeling av MKS basert på besteforeldres fødested. Ref. 68 (fig. 20, s. 493)



Figur 11 Geografisk fordeling av NE basert på besteforeldres fødested. Ref. 68 (fig. 25, s. 499)



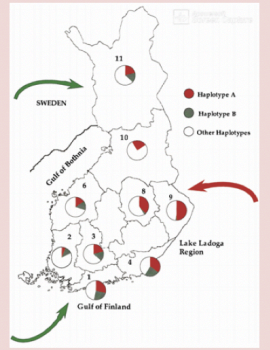
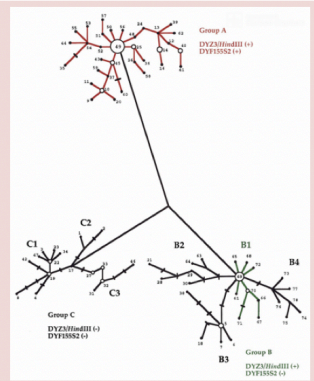
Figur 12 Oppsummeringsfigur for faktorer som påvirker genetisk diversitet i isolerte populasjoner. Figur basert på ref. 40 (fig. 1, s. 372)

8.3 Artikkelsammendrag/kunnskapsevaluering

<p>Referanse: Palo JU, Ulmanen I, Lukka M, Ellonen P, Sajantila A. Genetic markers and population history: Finland revisited. European journal of human genetics 2009;17(10):1336-46.</p>		<p>Design:</p> <p>Dokumentasjonsnivå</p> <p>GRADE</p>																																																																																																																																																																																																																																																							
<p>Formål</p> <p>1) Er de regionale diversitetsmønstrene av Y-kromosomal, mtDNA og autosomale markører ulike fra hverandre? 2) Har de ulike subpopulasjonene i Finland ulike affiniteter for nærliggende populasjoner? 3) Er diversitetsmønster i alle markørklasser plausibelt forklart av Finlands historie med flaskehals assosiert med ekstern og intern migrasjon og deretter genetisk drift i lokale isolater?</p> <p>Konklusjon</p> <p>Sammenlignet med Europeisk referansepopulasjon er Y-kromosomal diversitet lav, og lavest i LSA. Samme mønster ses ikke for mtDNA som viser samme diversitet som referansepopulasjonen. Store forskjeller ses heller ikke med STR. Y-kromosomale data tyder på admixture med skandinavisk befolkning, som er tydeligst i vest-Finland og langs kysten. Analysen konkluderer langt på vei med at funnene skyldes mannlig innvandring til Finland.</p> <p>Land</p> <p>Finland</p> <p>År data innsamling</p> <p>2009</p>	<p>Materiale og metode</p> <p>Totalt 1126 finske menn var inkludert i studien. Prøvene ble enten hentet fra farskapstester gjennomført av Finnish National Public health institute (N = 606) eller hentet av forfatterne av artikkelen med samtykke. Prøvene inkluderte også mtDNA-sekvenser (N=200) fra tidligere publiserte studier.</p> <p>Prøvene ble genotypet med 17 Y-kromosomale (Y-STR) og 9 autosomale mikrosatellitt (aSTR) markører, og totalt 639bp av mitokondrielt hypervariable segment (HSV-I) og II sekvensdata ble valgt. Det ferdige datasettet besto av 907 Y-STR, 832 mtDNA og 805 autosomal mikrosatellittprofiler, med en overlapp mellom markørsett på 58% (Y-STR-mtDNA), 75% (Y-STR og aSTR) og 54% (mtDNA-aSTR).</p> <p>For analysen ble prøvene, basert på donors fødested, plassert i 13 subpopulasjoner.</p> <p>For sammenligning av Y-STR og mtDNA ble tidligere publisert data av Eurasia populasjoner inkludert i analysen.</p>	<p>Resultater</p> <p>Table 1</p> <p>Basic statistics for the assessed markers</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Y-STR</th> <th colspan="4">mtDNA</th> <th colspan="3">aSTR</th> <th rowspan="2">F_{IS}</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>A</th> <th>AR</th> <th>N</th> <th>A</th> <th>AR</th> <th>H</th> <th>N</th> <th>A</th> <th>AR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HA Häme</td> <td>60</td> <td>54</td> <td>35.3</td> <td>0.996±0.004</td> <td>81</td> <td>66</td> <td>35.5</td> <td>0.993±0.004</td> <td>53</td> <td>6.8</td> <td>6.6</td> <td>0.760±0.092</td> <td>0.038^{NS}</td> </tr> <tr> <td>KY Kymi</td> <td>52</td> <td>43</td> <td>32.1</td> <td>0.982±0.012</td> <td>74</td> <td>62</td> <td>35.7</td> <td>0.994±0.004</td> <td>43</td> <td>6.6</td> <td>6.5</td> <td>0.764±0.074</td> <td>0.024^{NS}</td> </tr> <tr> <td>LMO Larsmo</td> <td>82</td> <td>56</td> <td>29.9</td> <td>0.984±0.005</td> <td>73</td> <td>41</td> <td>26.6</td> <td>0.974±0.007</td> <td>74</td> <td>7.3</td> <td>6.8</td> <td>0.734±0.082</td> <td>0.053^{NS}</td> </tr> <tr> <td>TU Turku</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>38.0</td> <td>1.000±0.003</td> <td>110</td> <td>91</td> <td>36.5</td> <td>0.995±0.003</td> <td>49</td> <td>6.8</td> <td>6.6</td> <td>0.767±0.072</td> <td>0.004^{NS}</td> </tr> <tr> <td>UU Uusimaa</td> <td>177</td> <td>140</td> <td>34.3</td> <td>0.991±0.003</td> <td>64</td> <td>55</td> <td>36.3</td> <td>0.996±0.004</td> <td>93</td> <td>7.1</td> <td>6.5</td> <td>0.759±0.072</td> <td>-0.002^{NS}</td> </tr> <tr> <td>VA Vaasa</td> <td>87</td> <td>71</td> <td>33.9</td> <td>0.993±0.004</td> <td>49</td> <td>45</td> <td>37.1</td> <td>0.996±0.006</td> <td>78</td> <td>7.6</td> <td>7.0</td> <td>0.764±0.082</td> <td>-0.023^{NS}</td> </tr> <tr> <td>Early settlement</td> <td>514</td> <td>354</td> <td></td> <td>0.994±0.004</td> <td>451</td> <td>265</td> <td></td> <td>0.995±0.001</td> <td>390</td> <td>8.6</td> <td></td> <td>0.759±0.084</td> <td>0.015^{NS}</td> </tr> <tr> <td>CF Central Finland</td> <td>56</td> <td>47</td> <td>33.0</td> <td>0.990±0.007</td> <td>64</td> <td>51</td> <td>33.9</td> <td>0.991±0.005</td> <td>49</td> <td>6.6</td> <td>6.4</td> <td>0.765±0.081</td> <td>0.019^{NS}</td> </tr> <tr> <td>KU Kuopio</td> <td>52</td> <td>42</td> <td>31.4</td> <td>0.985±0.009</td> <td>89</td> <td>59</td> <td>31.6</td> <td>0.986±0.005</td> <td>48</td> <td>6.6</td> <td>6.4</td> <td>0.773±0.052</td> <td>0.000^{NS}</td> </tr> <tr> <td>LA Lappi</td> <td>91</td> <td>71</td> <td>33.4</td> <td>0.992±0.003</td> <td>52</td> <td>41</td> <td>32.6</td> <td>0.987±0.007</td> <td>106</td> <td>7.3</td> <td>6.7</td> <td>0.750±0.082</td> <td>0.034^{NS}</td> </tr> <tr> <td>MI Mikkelii</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>31.0</td> <td>0.987±0.010</td> <td>41</td> <td>36</td> <td>35.0</td> <td>0.993±0.008</td> <td>42</td> <td>6.3</td> <td>6.3</td> <td>0.767±0.065</td> <td>-0.060^{NS}</td> </tr> <tr> <td>NC Northern Carelia</td> <td>48</td> <td>40</td> <td>32.0</td> <td>0.983±0.011</td> <td>47</td> <td>35</td> <td>30.3</td> <td>0.980±0.011</td> <td>40</td> <td>6.8</td> <td>6.8</td> <td>0.772±0.052</td> <td>0.008^{NS}</td> </tr> <tr> <td>OU Oulu</td> <td>93</td> <td>65</td> <td>30.8</td> <td>0.983±0.007</td> <td>75</td> <td>57</td> <td>34.1</td> <td>0.992±0.004</td> <td>116</td> <td>7.3</td> <td>6.5</td> <td>0.762±0.069</td> <td>-0.018^{NS}</td> </tr> <tr> <td>Late settlement</td> <td>379</td> <td>229</td> <td></td> <td>0.988±0.003</td> <td>368</td> <td>186</td> <td></td> <td>0.989±0.004</td> <td>402</td> <td>8.3</td> <td></td> <td>0.764±0.072</td> <td>0.003^{NS}</td> </tr> <tr> <td>AL Åland</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>ND</td> <td>1.000±0.027</td> <td>13</td> <td>12</td> <td>ND</td> <td>0.987±0.035</td> <td>13</td> <td>5.9</td> <td>ND</td> <td>0.765±0.062</td> <td>-0.027^{NS}</td> </tr> <tr> <td>All combined</td> <td>907</td> <td>528</td> <td></td> <td>0.992±0.001</td> <td>832</td> <td>384</td> <td></td> <td>0.993±0.001</td> <td>805</td> <td>9.9</td> <td></td> <td>0.762±0.072</td> <td>0.003^{NS}</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>A=number of haplotypes/alleles; AR=haplotype/allelic richness; H=haplotype diversity; N=number of samples; NS, not significant; ND, not determined.</small></p> <p>Y-STR data Tilsammen 528 haplotyper ble observert blant de 907 finske prøvene som ble analysert. Det var signifikante forskjeller i haplotypediversitet mellom subpopulasjoner. (table 1) Signifikant korrelasjon mellom sub-populasjoner i ESA og LSA ($r_{ESA} = 0.741$, $p = 0.005$; $r_{LSA} = 0.719$, $p=0.030$). (ESA/ELA = early/late settled area)</p> <p>mtDNA data HSV-1 og HSV-2 data ble innhentet for 832 individer og 384 haplotyper ble observert. Det ble funnet små, men signifikante, diversiteter i ulike subpopulasjoner i Finland. Ingen signifikant korrelasjon geografisk kunne observeres. Lavere diversitet for LSA var signifikant.</p> <p>Autosomale mikrosatellitter 82 alleler på ni STR loci ble genotypet for 805 individer. Ingen signifikant diversitet ble observert. Ved unntak av ESA sub-populasjoner når Mantel test ble brukt ($r=0.681$, $P=0.009$)</p>		Y-STR			mtDNA				aSTR			F _{IS}	N	A	AR	N	A	AR	H	N	A	AR	HA Häme	60	54	35.3	0.996±0.004	81	66	35.5	0.993±0.004	53	6.8	6.6	0.760±0.092	0.038 ^{NS}	KY Kymi	52	43	32.1	0.982±0.012	74	62	35.7	0.994±0.004	43	6.6	6.5	0.764±0.074	0.024 ^{NS}	LMO Larsmo	82	56	29.9	0.984±0.005	73	41	26.6	0.974±0.007	74	7.3	6.8	0.734±0.082	0.053 ^{NS}	TU Turku	56	56	38.0	1.000±0.003	110	91	36.5	0.995±0.003	49	6.8	6.6	0.767±0.072	0.004 ^{NS}	UU Uusimaa	177	140	34.3	0.991±0.003	64	55	36.3	0.996±0.004	93	7.1	6.5	0.759±0.072	-0.002 ^{NS}	VA Vaasa	87	71	33.9	0.993±0.004	49	45	37.1	0.996±0.006	78	7.6	7.0	0.764±0.082	-0.023 ^{NS}	Early settlement	514	354		0.994±0.004	451	265		0.995±0.001	390	8.6		0.759±0.084	0.015 ^{NS}	CF Central Finland	56	47	33.0	0.990±0.007	64	51	33.9	0.991±0.005	49	6.6	6.4	0.765±0.081	0.019 ^{NS}	KU Kuopio	52	42	31.4	0.985±0.009	89	59	31.6	0.986±0.005	48	6.6	6.4	0.773±0.052	0.000 ^{NS}	LA Lappi	91	71	33.4	0.992±0.003	52	41	32.6	0.987±0.007	106	7.3	6.7	0.750±0.082	0.034 ^{NS}	MI Mikkelii	39	32	31.0	0.987±0.010	41	36	35.0	0.993±0.008	42	6.3	6.3	0.767±0.065	-0.060 ^{NS}	NC Northern Carelia	48	40	32.0	0.983±0.011	47	35	30.3	0.980±0.011	40	6.8	6.8	0.772±0.052	0.008 ^{NS}	OU Oulu	93	65	30.8	0.983±0.007	75	57	34.1	0.992±0.004	116	7.3	6.5	0.762±0.069	-0.018 ^{NS}	Late settlement	379	229		0.988±0.003	368	186		0.989±0.004	402	8.3		0.764±0.072	0.003 ^{NS}	AL Åland	14	14	ND	1.000±0.027	13	12	ND	0.987±0.035	13	5.9	ND	0.765±0.062	-0.027 ^{NS}	All combined	907	528		0.992±0.001	832	384		0.993±0.001	805	9.9		0.762±0.072	0.003 ^{NS}	<p>Diskusjon/kommentarer</p> <p>- Valgte subpopulasjoner er tydelig definert og antallet er representativt for alle deler av Finland.</p> <p>- Det kommer fram i artikkelen at graden av signifikant varierer om det brukes ulike utregningsmetoder. Videre virker det som metoden som viser størst signifikans legges til grunn uten at det uttrykkes nærmere hvorfor. Disse verdier danner også grunnlaget for konklusjonen</p> <p>- Det europeiske grunnlaget som brukes for sammenligning spesifiseres ikke nærmere i artikkelen</p> <p>- Studiens konklusjon om større innvandring av svensker til LSA av Finland er i kontrast med tidligere antagelser og funn. De oppgir at det er i kontrast med tidligere funn, men temaet belyses i liten grad.</p>
	Y-STR			mtDNA				aSTR			F _{IS}																																																																																																																																																																																																																																														
	N	A	AR	N	A	AR	H	N	A	AR																																																																																																																																																																																																																																															
HA Häme	60	54	35.3	0.996±0.004	81	66	35.5	0.993±0.004	53	6.8	6.6	0.760±0.092	0.038 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
KY Kymi	52	43	32.1	0.982±0.012	74	62	35.7	0.994±0.004	43	6.6	6.5	0.764±0.074	0.024 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
LMO Larsmo	82	56	29.9	0.984±0.005	73	41	26.6	0.974±0.007	74	7.3	6.8	0.734±0.082	0.053 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
TU Turku	56	56	38.0	1.000±0.003	110	91	36.5	0.995±0.003	49	6.8	6.6	0.767±0.072	0.004 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
UU Uusimaa	177	140	34.3	0.991±0.003	64	55	36.3	0.996±0.004	93	7.1	6.5	0.759±0.072	-0.002 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
VA Vaasa	87	71	33.9	0.993±0.004	49	45	37.1	0.996±0.006	78	7.6	7.0	0.764±0.082	-0.023 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
Early settlement	514	354		0.994±0.004	451	265		0.995±0.001	390	8.6		0.759±0.084	0.015 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
CF Central Finland	56	47	33.0	0.990±0.007	64	51	33.9	0.991±0.005	49	6.6	6.4	0.765±0.081	0.019 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
KU Kuopio	52	42	31.4	0.985±0.009	89	59	31.6	0.986±0.005	48	6.6	6.4	0.773±0.052	0.000 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
LA Lappi	91	71	33.4	0.992±0.003	52	41	32.6	0.987±0.007	106	7.3	6.7	0.750±0.082	0.034 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
MI Mikkelii	39	32	31.0	0.987±0.010	41	36	35.0	0.993±0.008	42	6.3	6.3	0.767±0.065	-0.060 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
NC Northern Carelia	48	40	32.0	0.983±0.011	47	35	30.3	0.980±0.011	40	6.8	6.8	0.772±0.052	0.008 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
OU Oulu	93	65	30.8	0.983±0.007	75	57	34.1	0.992±0.004	116	7.3	6.5	0.762±0.069	-0.018 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
Late settlement	379	229		0.988±0.003	368	186		0.989±0.004	402	8.3		0.764±0.072	0.003 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
AL Åland	14	14	ND	1.000±0.027	13	12	ND	0.987±0.035	13	5.9	ND	0.765±0.062	-0.027 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												
All combined	907	528		0.992±0.001	832	384		0.993±0.001	805	9.9		0.762±0.072	0.003 ^{NS}																																																																																																																																																																																																																																												

Referanse:		Design:																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Sajantila A, Salem AH, Savolainen P, Bauer K, Gierig C, Pääbo S. 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. 1996;93(21):12035-9.		Dokumentasjonsnivå																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
		GRADE																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
<p>Formålet med studien er å undersøke den genetiske diversiteten av Y kromosomalt og mitokondrielt DNA blant flere europeiske befolkninger, samt å estimere tidspunkt for en flaskehals som har skapt redusert genetisk diversitet.</p>	<p>Y-kromosomal polymorfisme: Loci YAP, DXYS156Y og DYS19 ble analysert for 54 finlendere, 28 samer, 20 estlendere, 51 sveitsere, 40 svensker, 25 baskere og 25 sub-Sahara menn. De finske mennene ble valgt tilfeldig fra ulike deler av landet. PCR ble brukt for amplifikasjon. Microsatellitter ble amplifisert og fragmentlengde ble bestemt ved bruk av FRAGMENT MANAGER dataprogram (pharmacia).</p> <p>Mitokondrielt DNA sekvenser: posisjon 16024-16383 av en hypervariabel del av mitokondrie kontrollregion ble sekvensert for 32 svensker og 20 estlendere. Disse ble lagt til tidligere publiserte data om mtDNA variasjon i Europa og sub-Sahara Afrika.</p> <p>Statistisk analyse: Genetisk diveritet ble regnet ut med følgende formel: $n/(n-1) \times (1 - \sum p^2)$, hvor n = antall individer analysert og p = frekvens av Y-kromosomale haplotyper eller mt lineage.</p>	<p>Y-kromosomalt diversitet:</p> <p>Table 1. Y-chromosome haplotypes in the populations surveyed</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Population</th> <th rowspan="2">DXYS156</th> <th colspan="10">YAP negative</th> <th colspan="6">YAP positive</th> </tr> <tr> <th colspan="4">160</th> <th colspan="4">165</th> <th colspan="2">170</th> <th colspan="3">194</th> <th colspan="3">165</th> </tr> <tr> <th></th> <th>DYS19</th> <th>190</th> <th>194</th> <th>198</th> <th>202</th> <th>178</th> <th>186</th> <th>190</th> <th>194</th> <th>198</th> <th>202</th> <th>190</th> <th>194</th> <th>186</th> <th>190</th> <th>194</th> <th>198</th> <th>202</th> <th>186</th> <th>198</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Finns (n = 54)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.94</td> <td>0.02</td> <td>0.02</td> <td></td> <td>0.02</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(51)</td> <td>(1)</td> <td>(1)</td> <td></td> <td>(1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Estonians (n = 20)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.35</td> <td>0.35</td> <td>0.25</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.05</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(7)</td> <td>(7)</td> <td>(5)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Saami (n = 28)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.04</td> <td>0.68</td> <td>0.11</td> <td>0.18</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(1)</td> <td>(19)</td> <td>(3)</td> <td>(5)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Swedes (n = 40)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.62</td> <td>0.25</td> <td>0.08</td> <td>0.02</td> <td></td> <td>0.02</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(25)</td> <td>(10)</td> <td>(3)</td> <td>(1)</td> <td></td> <td>(1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Swiss (n = 51)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.02</td> <td>0.53</td> <td>0.22</td> <td>0.10</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.14</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(1)</td> <td>(27)</td> <td>(11)</td> <td>(5)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(7)</td> </tr> <tr> <td>Basques (n = 25)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.72</td> <td>0.16</td> <td></td> <td></td> <td>0.04</td> <td>0.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(18)</td> <td>(4)</td> <td></td> <td></td> <td>(1)</td> <td>(2)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sub-Saharan Africans (n = 30)</td> <td></td> <td>0.03</td> <td>0.07</td> <td>0.10</td> <td>0.07</td> <td>0.03</td> <td>0.07</td> <td>0.03</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0.10</td> <td>0.03</td> <td>0.13</td> <td>0.27</td> <td>0.03</td> <td></td> <td></td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>(1)</td> <td>(2)</td> <td>(3)</td> <td>(2)</td> <td>(1)</td> <td>(2)</td> <td>(1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(3)</td> <td>(1)</td> <td>(4)</td> <td>(8)</td> <td>(1)</td> <td></td> <td></td> <td>(1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Absolute numbers are given within parentheses.</p> <p>Funn som trekkes fram:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Betydelig størst variasjon blant sub-Sahara populasjonen - 94% av finner hadde haplotypen [Alu-/DXYS156Y 165 bp/DYS10 190 bp] - Kalkulert diversitet for finner: 0.11, mens det for europeere varierer fra 0.47 – 0.73 og for afrikanere er så høyt som 0.90. For finner er forskjellen signifikant med $p < 0.01$ <p>Table 2. Genetic diversity based on Y-chromosomal haplotypes and mitochondrial control region sequences in various populations</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Y chromosome</th> <th>mtDNA (all)</th> <th>mtDNA (1)</th> <th>mtDNA (1+2)</th> <th>mtDNA (3+)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Finns</td> <td>0.11</td> <td>0.98</td> <td>0.12</td> <td>0.30</td> <td>0.96</td> </tr> <tr> <td>Estonians</td> <td>0.73</td> <td>0.99</td> <td>0.08</td> <td>0.43</td> <td>0.96</td> </tr> <tr> <td>Saami</td> <td>0.51</td> <td>0.82</td> <td>0.50</td> <td>0.57</td> <td>0.78</td> </tr> <tr> <td>Swedes</td> <td>0.56</td> <td>0.99</td> <td>0.31</td> <td>0.65</td> <td>0.96</td> </tr> <tr> <td>Swiss</td> <td>0.65</td> <td>0.96</td> <td>0.30</td> <td>0.45</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td>Basques</td> <td>0.47</td> <td>0.97</td> <td>0.13</td> <td>0.17</td> <td>0.93</td> </tr> <tr> <td>Sub-Saharan Africans</td> <td>0.90</td> <td>0.98</td> <td>0.47</td> <td>0.89</td> <td>0.97</td> </tr> </tbody> </table> <p>The mitochondrial values are based on all nucleotide positions (all), positions inferred in ref. 16 to change once (1), once and twice (1+2), and three or more times (3+).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lik genetisk diversitet for finner sammenlignet med de andre populasjonene - Ved å applisere analysen til å gjelde 70 nukleotider som, basert på en database, har lavere mutasjonsrate (<i>mtDNA(1)</i>) viste det tydelig lavere diversitet for kvinner, men ikke sammenlignet med estlendere (som hadde lavest diversitet og eneste gruppe som var signifikant lavere enn alle de andre gruppene med $p < 0.05$) 	Population	DXYS156	YAP negative										YAP positive						160				165				170		194			165				DYS19	190	194	198	202	178	186	190	194	198	202	190	194	186	190	194	198	202	186	198	Finns (n = 54)								0.94	0.02	0.02		0.02																	(51)	(1)	(1)		(1)									Estonians (n = 20)								0.35	0.35	0.25									0.05										(7)	(7)	(5)									(1)		Saami (n = 28)								0.04	0.68	0.11	0.18																		(1)	(19)	(3)	(5)										Swedes (n = 40)								0.62	0.25	0.08	0.02		0.02																(25)	(10)	(3)	(1)		(1)								Swiss (n = 51)								0.02	0.53	0.22	0.10									0.14									(1)	(27)	(11)	(5)									(7)	Basques (n = 25)								0.72	0.16			0.04	0.08																(18)	(4)			(1)	(2)								Sub-Saharan Africans (n = 30)		0.03	0.07	0.10	0.07	0.03	0.07	0.03					0.10	0.03	0.13	0.27	0.03			0.03			(1)	(2)	(3)	(2)	(1)	(2)	(1)					(3)	(1)	(4)	(8)	(1)			(1)	Population	Y chromosome	mtDNA (all)	mtDNA (1)	mtDNA (1+2)	mtDNA (3+)	Finns	0.11	0.98	0.12	0.30	0.96	Estonians	0.73	0.99	0.08	0.43	0.96	Saami	0.51	0.82	0.50	0.57	0.78	Swedes	0.56	0.99	0.31	0.65	0.96	Swiss	0.65	0.96	0.30	0.45	0.92	Basques	0.47	0.97	0.13	0.17	0.93	Sub-Saharan Africans	0.90	0.98	0.47	0.89	0.97	<p>Formålet med studien er tydelig definert</p> <p>Metoden for valg av samples er ikke spesifisert annet enn «randomly across the country»</p> <p>Utvalgets historiske bakgrunn oppgis ikke, etnisk finner, etnisk svensker osv.</p> <p>Benytter et høyere signifikanstall for mtDNA diversitet enn for Y kromosomalt DNA, her er også funnen stikk i strid med Y kromosomale funn for estlendere.</p> <p>I beregninger for å datere flaskehalsen kan det framstå som om den valgte mutasjonsraten er brukt for å passe med etablerte teorier, det begrunnes i liten grad hvorfor akkurat denne mutasjonsraten er lagt til grunn. Men det understrekes at mere nøyaktige utregninger er nødvendig for å kunne si mere sikkert når denne flaskehalsen har funnet sted.</p> <p>Det sies lite om opphavet til haplotypene som observeres</p>
Population	DXYS156	YAP negative										YAP positive																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		160				165				170		194			165																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	DYS19	190	194	198	202	178	186	190	194	198	202	190	194	186	190	194	198	202	186	198																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Finns (n = 54)								0.94	0.02	0.02		0.02																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
								(51)	(1)	(1)		(1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Estonians (n = 20)								0.35	0.35	0.25									0.05																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
								(7)	(7)	(5)									(1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Saami (n = 28)								0.04	0.68	0.11	0.18																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
								(1)	(19)	(3)	(5)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Swedes (n = 40)								0.62	0.25	0.08	0.02		0.02																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
								(25)	(10)	(3)	(1)		(1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Swiss (n = 51)								0.02	0.53	0.22	0.10									0.14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
								(1)	(27)	(11)	(5)									(7)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Basques (n = 25)								0.72	0.16			0.04	0.08																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
								(18)	(4)			(1)	(2)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
Sub-Saharan Africans (n = 30)		0.03	0.07	0.10	0.07	0.03	0.07	0.03					0.10	0.03	0.13	0.27	0.03			0.03																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		(1)	(2)	(3)	(2)	(1)	(2)	(1)					(3)	(1)	(4)	(8)	(1)			(1)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Population	Y chromosome	mtDNA (all)	mtDNA (1)	mtDNA (1+2)	mtDNA (3+)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Finns	0.11	0.98	0.12	0.30	0.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Estonians	0.73	0.99	0.08	0.43	0.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Saami	0.51	0.82	0.50	0.57	0.78																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Swedes	0.56	0.99	0.31	0.65	0.96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Swiss	0.65	0.96	0.30	0.45	0.92																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Basques	0.47	0.97	0.13	0.17	0.93																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Sub-Saharan Africans	0.90	0.98	0.47	0.89	0.97																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Konklusjon																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
<p>Funn viser signifikant lavere Y kromosomalt diversitet blant finner. Både sammenlignet med nærliggende land (Sverige, Estland) og sammenlignet med andre land i Europa og Afrika. Funnene er forenelig med en tydelig reduksjon av N_e på et tidspunkt i Finlands historie (bottleneck). For mtDNA ses lav diversitet om man kun ser på regioner med lav mutasjonsrate, mens mtDNA som helhet viser lik diversitet for alle undersøkte populasjoner.</p> <p>Basert på mutasjonsrate for mtDNA estimeres en finsk flaskehals til å ha funnet sted mellom 25,000 og 10,000 år siden, men ved å bruke en annen mutasjonsrate som det henvises til og en generasjonstid på 20 år kan flaskehalsen dateres til ca. 3900 år før vår tid.</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Land																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Finland																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
År data innsamling																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
1996																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																

Referanse: Kittles RA, Perola M, Peltonen L, Bergen AW, Aragon RA, Virkkunen M, et al. Dual origins of Finns revealed by Y chromosome haplotype variation. American Journal of Human Genetics. 1998;62(5):1171-9.			Design:
			Dokumentasjonsnivå
			GRADE
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Formålet med studien er å undersøke om en singel- eller dual-originn modell best forklarer diversitet, distribusjon og linjene av Y-haplotype er i den finske befolkningen.</p>	<p>DNA prøver fra 280 finske menn, uten slektskap.</p> <p><u>Polymorfisme typebestemmelse</u> Genotyping ble gjort blindet med tanke på geografisk opprinnelse. Primærsekvenser for to trinukleotide repeterende loci, DYS388 og DSY392 og fem tetranukleotid repeterende loci DYS389, DYS390, DYS391, DYS393 og DYS394, ble identifisert fra en genom database og testet for Y kromosom spesifisitet.</p> <p><u>Fylogenetisk og statistisk analyse</u> Alle ni loci ble brukt til å konstruere Y-kromosom haplotyper. Fylogenetiten av Y kromosomale haplotyper ble dedusert med maksimal parsimoni ved bruk av dataprogrammet PAUP.</p>	<p><u>Fylogenetisk analyse</u> 77 ulike Y kromosom haplotypekonfigurasjoner ble observert. 34 av disse ble observert hos kun enkelt individer. Kun to haplotyper ble funnet i høy frekvens (29% og 11%).</p> <p>Tre distinkte haplogrupper ble observert; A, B og C. (55% - 29% - 16%). Disse gruppene kunne igjen kategoriseres i undergrupper.</p> <p>Det ble videre funnet signifikante forskjeller i Y haplotypevariasjon mellom Vest og Øst-Finland.</p> <p>Haplotype A estimeres til å ha kommet til Finland ca. 2000 år før gruppe B.</p> <p>Haplotype A har likhet med enkelte haplogrupper i Asia (marker med rød pil)</p>	<p>Valgte prøver er godt dokumentert, men antallet er noe lavt</p> <p>PCR prosessen og utregninger kommer tydelig fram i metodedelen</p> <p>Grunnlaget for sammenligning med andre populasjoner er noe tynt, men dette understrekes eksempelvis med haplogruppe B som det sies ikke ses i Asia, men denne påstanden er basert på taiwanske (n=20) og koreanske (n=20). Usikkerhet rundt mutasjonsrate trekkes fram og belyses.</p>
Konklusjon			
Funn er til støtte for dualteorien med funn av to tydelige haplogrupper (A og B) som har gitt opphav til dagens finske menn. To uavhengige grunnleggende populasjoner har på et tidspunkt ankommet Finland, gruppe A etterfulgt av gruppe B.			
Land			
Finland			
År data innsamling			
1998			



Referanse: Kallinen J, Heinonen S, Palotie A, Mannermaa A, Ryyanen M. Antenatal gene tests in low-risk pregnancies: molecular screening for aspartylglucosaminuria (AGU) and infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (INCL) in Finland. Prenatal diagnosis. 2001;21(5):409-12.			Design:															
			Dokumentasjonsnivå															
			GRADE															
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer															
Undersøke nytteverdien av antenatal screening for sjeldne genetiske sykdommer med høy bærerfrekvens som AGU og INCL i Finland	Ved 1. svangerskapskontroll fikk gravide kvinner i Øst-Finland informasjon om FDH og ble tilbudt gratis screening for å fastslå bærerskap av AGU og INCL. Blodprøver for genetisk testing av AGU og INCL ble tatt og sendt til Department of clinical Chemistry, Helsinki University Hospital. Hvis mor var positiv bærer ble også testen tilbydd far.	Gentest for AGU ble tilbydd 3335 kvinner og 2626 for INCL, kvinner som ønsket testen var henholdsvis 2912 og 227; totalt 87% av tilbydde kvinner. Følgende resultat ble registrert: Table 1—Results of carrier screening for AGU and INCL <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease</th> <th>Screened women (n)</th> <th>Carriers (n)</th> <th>Carrier frequency</th> <th>Prenatal diagnosis (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AGU</td> <td>2912</td> <td>47</td> <td>1:62</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>INCL</td> <td>2277</td> <td>14</td> <td>1:163</td> <td>–</td> </tr> </tbody> </table>	Disease	Screened women (n)	Carriers (n)	Carrier frequency	Prenatal diagnosis (n)	AGU	2912	47	1:62	1	INCL	2277	14	1:163	–	<ul style="list-style-type: none"> - Det sies i studien ingenting om videre svarprosent for test av menn. - De som valgte å ikke ta testen er svært interessant; hvorfor ville de ikke? - Kostnadene for helsevesenet for en pasient med en av de sykdommene kunne vært greit å se for å se hvor kostnadseffektivt dette er. - Tar ikke stilling til den ujevne fordelingen av bærerfrekvensen i Finland når de foreslår en felles nasjonal screening.
Disease	Screened women (n)	Carriers (n)	Carrier frequency	Prenatal diagnosis (n)														
AGU	2912	47	1:62	1														
INCL	2277	14	1:163	–														
Konklusjon	Etter fødsel ble et spørreskjema sendt til 17 bærerkvinner og til 44 kontroller som hadde tatt testen og ikke var bærer av en av de nevnte sykdommene. Alle spørsmålene var av strukturert format og involverte selvrangering. Barn ble fulgt av sykehus i 2 år for å se om noen utviklet sykdom. Samtidig hadde forfatterne av studien nær kontakt med aktuelle neonatale og histopatologiske avdelinger for å forsikre seg om at ingen screenede mødre fødte barn med aktuell sykdom.	Det ene tilfellet hvor begge var bærer ble det gjennomført prenatal diagnostikk som viste hetrozygot foster for AGU. <u>Oppfølging av fødte</u> Ingen funn av falsk-negative <u>Kostnad</u> -7USD per test, 100USD for konsultasjon med bærerpositiv kvinne. <u>Holdninger</u> - 11/17 AUG-bærere responderte mot 28/44 i kontrollgruppen - Alle AUG-bærer sa at valget om å gjennomgå testen var enkel å fatte, 93% av kontrollene hadde samme svar - Ingen, i noen av gruppene, følte seg presset fra noen hold og oppga at det følte som deres eget valg. - 74% av kvinnene i bærergruppen og 40% av kontrollgruppen ønsket å få mere informasjon om betydningen av bærerstatus og om sykdommene. - Alle i bærergruppen oppga at de ville anbefale gravide bekjente og familiemedlemmer om å delta i gentestingen.																
Land																		
Finland																		
År data innsamling																		
1995-1996																		

Referanse: Paaavola LE, Remes AM, Harila MJ, Varho TT, Korhonen TT, Majamaa K. A 13-year follow-up of Finnish patients with Salla disease. J Neurodev Disord. 2015;7(1):20-.		Design: «Prospektiv pasientserie»	
		Dokumentasjonsnivå	
		GRADE	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Undersøke nevrokognitive symptomers utvikling for den progressive sykdommen Salla av finsk type (SD) over en 13 års periode</p>	<p>Pasienter ble testet med Bayley Scales of Infant Development (BSID-II) og Developmental Age (DA) ved baseline og etter 13 år. Videre ble fenotypene karakterisert av NEPSY (childrens Neuropsychological Test Battery), PANESS test (Physical and neurological examination for Soft Sign), TUG test (Timed up and Go test) og cerebellare tester.</p>	<p>24 av 41 SD pasientene fra baseline studien ble rekruttert i follow-up studien. Frafall skyldes dødsfall(6), nektet å delta (8), ikke gjennomført BSID-II ved baseline (3).</p> <p><u>Analyse av deltagere, ikke-deltagere og avdøde fra baseline</u></p> <p>Ved baseline var de avdødes alder høyere, deres mentale og motoriske alder var lavere enn deltagere og ikke-deltagere. Deltagere og ikke-deltagere var ikke forskjellig.</p> <p>For de avdøde var det ingen kjønnsforskjeller, 4 av pasientene hadde dødd i alder av 27 år (før forventet) og 4 hadde død etter forventet levealder. Dødsårsak var ikke kjent.</p> <p><u>Endringer i motoriske og kognitive ferdigheter etter 13 år</u></p> <p>Endringer i motoriske ferdigheter var positiv fram til pasientene ble 20 år, etter fylte 20 var det negativ utvikling. Det var en økning i mental utvikling for de fleste pasienter fram til alder 30, etter det ingen endring. Signifikant invers korrelasjon mellom mental utviklingsrate i mental alder og den kronologiske alderen (Pearson $r = -0.481$, $p=0.017$). Sist fant de en korrelasjon mellom raten av forandring i mental utviklingsalder og motorisk utviklingsalder (pearson $r = 0.685$, $p=0.0002$)</p> <p><u>Nevrologiske trekk ved follow-up</u></p> <p>Økt spastisitet, 12 pasienter hadde historie med epilepsi, 22 pasienter hadde ulik grad av atetose og fikk dette ved tenårene. Alle pasienter hadde strabismus.</p> <p><u>Nevrokognitive funksjoner ved follow-up</u></p> <p>Svært reduserte verbale kommunikasjonsferdigheter. Stor variasjon i konsentrasjonsevner. Den yngre gruppen (<30 år) presterte bedre i nesten alle øvelser. Signifikante forskjeller i konstruktive ferdigheter ($p=0.026$), enkel telling (0.016) og umiddelbar visuell gjenkjenning ($p=0.026$). Ingen forskjell i visuell oppmerksomhet og interaktive ferdigheter. Maksimal motorisk utviklingsalder var 27 måneder og maksimal mental utviklingsalder var 42 mnd.</p> <p>Fire pasienter scoret betydelig svakere enn de andre. Alle fire var kombinert hetrozygote og hadde R39C mutasjon.</p> <p>Motorisk og mental utvikling korrelerte med hverandre ($r=0.88$, $p=0.0001$). Videre var motorisk utvikling ikke ulik basert på alder, kjønn eller baseline mental utvikling. Samme mønster ble observert for mental utvikling.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? - Nei, målet var å få flest mulig med aktuell sykdom. • Var det sikret at utvalget ikke var selektert? - Oppgis ikke • Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? - ja • Er svarprosenten høy nok? - ja • Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? nei • Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? – Nei, det var ingen oppfølging underveis og det sies ikke noe om evt. behandling pasientene har mottatt i løpet av de siste 13 år. • Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? - ja • Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? - ja • Var registreringen av data prospektiv? ja <p>Studien kan ikke sees på som en «ekte» pasientserie og sjekklisten kan ikke appliseres i sin fullhet. Sykdommen er svært sjelden og studien er gjort for å følge utviklingen. Det er flere svakheter med tanke på oppfølging underveis, da medikamentell behandling, fysioterapi, habilitering osv. vil påvirke outcome. Dette belyses ikke i studien.</p>
Konklusjon	<p>Testene ble utført av samme nevropsykolog og, ved to unntak, samme nevrolog.</p> <p>BSID-II variabler ble testet for reliabilitet ved å kalkulere Cronbach alfa. To grupper definert av alder (16-30, >30) eller kjønn ble sammenlignet for ulikheter i nevrokognitiv utvikling ved bruk av Students <i>t</i> test eller Mann-Whitney <i>U</i> test. For å studere utviklende alder og resultatene fra BSID-II mental og motorfunksjon etter follow-up perioden, ble parett <i>t</i>-test brukt.</p> <p>Resultater fra NEPSY og TUG test og i cerebellare tester ble brukt for å klassifisere subjektene i tre grupper. Ingen, mild/moderat og alvorlig påvirket.</p>		
<p>Motorisk utvikling fortsetter til 20-årene, for så å avta i 30-årene. og mental utvikling fortsetter til 30-årene og forblir konstant til 60årene.</p> <p>Motorisk handikap er svært tydelig, mens kognitive ferdigheter relatert til verbal forståelse og interageringsferdigheter forblir konstant? i hele voksenalivet. Tidlig nevrokognitiv utvikling er avgjørende for senere forløp.</p>			
Land			
Finland			
Ar data innsamling			