

## Uppruni manna: Nýjungar í rannsóknum með erfðataekni

ÓLAFUR JENSSON

*Blóðbankanum, Erfðafræðideild, VBarónsstíg, 101 Reykjavík*

### YFIRLIT

Gefið er yfirlit um notkun líffræðilegra erfðamarka við rannsóknir á uppruna manna allt frá því að ABO blóðflokkakerfið var fyrst notað í þeim tilgangi í lok fyrra heimsstríðs.

Núorðið er talið varasamt að draga of ákveðnar ályktanir um uppruna á grundvelli tíðnihlutfalla í einu erfðakerfi. ABO erfðakerfið er talið hafa orðið fyrir breytingum á tíðnihlutföllum í aldanna rás vegna umhverfispáttá eins og veirusýkinga og endurspegli því ekki hlutföll í þjóðarstofni upprunalandsins.

Megináhersla er lögð á að lýsa notkun erfðataekni við þessar rannsóknir og árangri sem fæst með beinni rannsókn á genum og öðrum arfgengum breytileika í erfðaefninu. Tilfærð eru nokkur dæmi um kannanir á uppruna sem byggja á afbrigðilegum blóðrauða, sérstaklega hjá blökkumönnum sem fluttir voru til Bandaríkja Norður-Ameríku frá Afríku, en einnig hjá norrænu fólki sem sest hefur þar að.

Rannsóknir á nokkrum erfðasjúkdómum og erfðaafrögðum er lýst sem gefa upplýsingar um uppruna. Sjúkdómar þessir og erfðaafrögð hafa ríkjandi og víkjandi ókynbundinn og kynbundinn erfðahátt og hafa haldist í ættum í a.m.k. tug eða marga tugi ættliða. Einna ríkulegastar upplýsingar um uppruna veita sumir alvarlegir sjúkdómar með víkjandi ókynbundinn erfðahátt, eins og Wilsonsjúkdómur sem er kopareitrunarsjúkdómur. Gen þessara sjúkdóma geta borið í sér sérstakar stökkbreytingar sem haldist hafa í þjóðarstofni frá landnámstíð og líkur eru á að þær finnist einnig í núlifandi þjóðarstofni upprunalandsins.

Á síðari árum hafa rannsóknir á erfðaefni hvatbera (mitochondria) og Y-kynlitningsins gefið mikilsverðar upplýsingar um uppruna frumþjóða mannkyns, sem benda til að hafi átt upphafsheimkynni í Afríku.

### SUMMARY

*Origin of human populations: New technology of molecular genetics*

The use of biologic genetic markers to study the origin of ethnic groups in human populations is reviewed. They were first used for this purpose on the Balkan front at the end of the first world war, when frequencies of the ABO blood groups were determined in the soldiers of various ethnic groups.

Researchers consider it unreliable to draw too strong conclusions from frequency ratios of single genetic systems like for example the ABO blood groups, which are thought to have undergone changes in frequency ratios in the bygone centuries due to environmental influence such as smallpox, other epidemics and genetic drift invalidating the Hardy-Weinberger rule.

The main emphasis in this review is on the application of the new technology of molecular genetics to determine the mutational types of different genetic disorders and also the genetic markers next to the disease gene or the so-called haplotype. Several examples are given of genetic disorders and genetic variants which are informative regarding origin of the ethnic groups containing them, when they are also found in the parent population.

Some of the rare autosomal recessive disorders such as the Wilson disease are a valuable source of information regarding origin. This disorder in Icelanders is caused by the same unusual mutation

common to two unrelated families in different parts of Iceland thus indicating a common origin. Identical mutation and haplotype found in Norwegian or other populations which contributed to Icelandic settlers would in a similar way be a strong indication of a common origin.

Key words: ethnic, genetic markers, haplotype, Icelandic, molecular genetics, mutation, origin of population.

## INNGANGUR

Rannsóknir á ABO blóðflokkum hermanna af ólíku þjóðerni, sem gerðar vour í lok fyrri heimstyrjaldar á Balkanskaga, leiddu í ljós marktækan mun á innbyrðis tíðni í þessu blóðflokkakerfi eftir þjóðerni hermanna (Hirszfeld og Hirszfeld, 1919). Þessar rannsóknir vour upphaf þess að farið var að nota líffræðileg erfðamörk við mannfræðilegar rannsóknir á uppruna manna. Á sjötta áratug aldarinnar komu til skjalanna nýjar rannsóknaraðferðir á eggjahvítu með þróun aðferða við rafdrátt (electrophoresis) og amínósýrugreiningu próteina.

Um 1980 haslar erfðatæknin sér völl í læknisfræðinni eins og öðrum greinum líffræði. Og eftir að hún tók að varpa ljósi á erfðafræðilegan fjölbreytileika í sjálfu erfðafninu eru þau erfðamörk sem ákvörðuð eru með eldri tækni oft kölluð **klassísk** til aðgreiningar frá þeim sem ákvörðuð eru með kjarnsýrurannsóknnum.

Rannsóknir á uppruna manna og annarra lífvera hvíla á nýjum grunni síðustu 15 árin eftir að farið var að nota erfðatækni í stórum stíl til að kanna breytileika í erfðafni lífveranna. Þessi tækni gerir mögulegt að greina nákvæmlega stökkbreytingar í genum, en afbrigði af þeim sem valda erfðasjúkdómum geta skipt tugum og jafnvel hundruðum í sama geni. Ólíkar gerðir stökkbreytinga hafa á síðustu árum veitt miklar upplýsingar um uppruna manna.

Erfðamörk má einnig fá fram með því að melta erfðafnið með sérstökum skerðiensímum og fá þannig fram einstaklingsbundnar „strikamerkingar“ sem auðkenna arfgerðina. Þessi erfðamörk, sem koma fram í breytilegri bútasterð í rafdrætti, geta gefið arfgenga mynd af geninu sjálfu eða aðliggjandi svæðum þess.

Stórvirkasta aðferðin sem beitt er á seinni

árum til að kanna erfðagerð einstaklinga er rannsókn á stuttum endurtekningaröðum í erfðafninu. Þessar raðir, sem sýna einstaklingsbundinn arfgengan breytileika, má fá fram með því að fjölfalda ákveðin svæði erfðafnisins með keðjuþjöllidunartækni (PCR= Polymerase Chain Reaction). Þessi aðferð hefur valdið stórfelldum framförum í erfðatækni á síðasta áratug.

Í upphafi þessarar greinar verður stuttlega minnst á fyrri rannsóknir á uppruna Íslendinga sem hvíldu aðallega á rannsóknnum á ABO blóðflokkum. Þeir eru nú taldir öðrum kerfum viðkvæmari fyrir umhverfisþáttum (Cavalli-Sforza og Piazza, 1993). Þá er talið að þjóðum sem byggðu Skotland og norður Írland hafi svipað til norrænna víkinga, þar eð þeir námu land í verulegum mæli í þessum löndum áður en landnám hófst á Íslandi (Cavalli-Sforza og Piazza, 1993).

Minnst er á stórfelldan árangur af rannsóknnum á blóðrauðagerðum sem varpað hefur skýru ljósi á uppruna, bæði með rannsóknnum á próteingerðum blóðrauðans og síðar genum hans.

Til að gefa mynd af notkun nýrra rannsókna til að varpa ljósi á uppruna manna eru tekin dæmi um stökkbreytt gen sem liggja til grundvallar erfðasjúkdómi eða erfðaafbrigði í íslenskum ættum. Þessi erfðasjúkdómagen eða meingen eru jafnframt auðkenni sem sanna sameiginlegan uppruna ættanna sem bera þau í sér.

Áþekkar upplýsingar um uppruna þjóða í ólíkum löndum má fá þegar hægt er að bera saman stökkbreytingargerðir í meingenum og erfðaafbrigði hjá þjóðum sem eiga rætur að rekja til sama upprunastofns. Samskonar erfðamörk sem greind eru í næsta nágrenni meingena eru einnig mikilvæg vísbending um

sameiginlegan uppruna, og er þar um að ræða svokölluð landnemaáhrif („founder effect“).

Rannsóknir á uppruna manna hafa á síðustu árum beinst að erfðaefni í hvatberum (mitochondria) sem erfast milli kynslóða gegnum kvenlegginn eingöngu. Niðurstöður þeirra rannsókna benda til að formóðir núlifandi þjóða í Evrópu hafi átt heima í Afríku. Nýlegar rannsóknir á erfðaefni Y-litnings, sem gerðar hafa verið í sama tilgangi og ná til karleggsins, hafa bent til sama uppruna (Wallace, 1995).

### BLÓÐFLOKKAR OG UPPRUNI ÍSLENDINGA

Á síðustu 40 árum hefur verið aflað allitarlegra upplýsinga um blóðflokka og tíðni þeirra á Íslandi. Fræðimenn hafa nýtt sér þessar upplýsingar til að gera samanburð á blóðflokka-hlutföllum hjá Íslendingum og þeim þjóðum sem taldar eru hafa lagt til flest fólk í landnáms-kynslóðir hins íslenska þjóðarstofns.

Í samanburði sínum hafa menn lagt til grundvallar þá reglu sem kennd er við Hardy og Weinberg, að blóðflokka-hlutföll nútíðar hafi erfst lítið breytt í gegnum 30–40 kynslóðir frá landnámstíð og því gert ráð fyrir að tíðni-hlutföll blóðflokka á okkar tíma endurspegli upprunahlutfall ABO blóðflokka í landnáms-stofni Íslendinga.

Í ítarlegustu greinargerð um blóðflokka á Íslandi, sem birt var 1973 (Ólafur Bjarnason o.fl., 1973), er sagt: „það veldur vonbrigðum, hve genatíðni blóðflokka á Íslandi varpar litlu ljósi á uppruna Íslendinga.“ Í henni er staðfest sú niðurstaða, sem kunn var úr fyrri blóðflokka-rannsóknnum hérlandis (Stefán Jónsson, 1923), að í ABO blóðflokka-kerfi er tíðni O blóðflokks mjög svipuð þeirri sem finnst hjá Skotum og Írum en mun hærri en sú sem finnst hjá Norðmönnum.

Sumir tölfræðingar, sem reiknað hafa út norrænt og keltneskt upprunahlutfall á grundvelli ABO blóðflokka-kerfis eingöngu, hafa ályktað að norrænir menn hafi verið í minnihluta meðal landnema. Einn þeirra lagði til grundvallar ABO blóðflokka og fimm önnur erfðakerfi og fékk þá niðurstöðu að 7% eða

minna hefði verið norrænir en yfir 90% Keltar (Thompson, 1973). Annar tölfræðingur (Wijsman, 1984) fékk þá útkomu að 86% hefði verið af norrænu kyni en 14% Keltar og lagði hann til grundvallar 14 erfðakerfi (Williams, 1993).

### BÓLUSÓTT OG BLÓÐFLOKKAR

Í mörgum rannsóknum hefur verið reynt að sýna fram á að smitsjúkdómar, sem herja í faröldrum, hefðu haft áhrif á blóðflokka-tíðni hjá þjóðum í ýmsum heimshlutum. Tilgátur hafa verið uppi um að t.d. ABO blóðflokka manna réðu miklu um hvernig þeim farnaðist ef þeir yrðu fyrir smiti af skæðum sóttkeikjum eins og syfilis, kóleru, svarta dauða og bólusótt, svo þekkt dæmi séu tekin. Í rannsókn sem gerð var í Indlandi kom fram að svæsin bólusótt lagðist þyngra á einstaklinga, og leiddi oftast til dauða þeirra, sem voru í A blóðflokki en hinna sem voru í B, AB eða O blóðflokki. Þessi rannsókn studdi þá tilgátu að svæsnir bólusóttarfaraldrar hefðu getað haft áhrif á tíðni A blóðflokks. Í öðrum rannsóknum á bólusótt og ABO blóðflokki, þar á meðal einni sem lýsti sjúklingum með tiltölulega væga bólusótt á sjúkrahúsi í Indlandi 1965, kom ekki fram neinn mismunur á farnaði bólusóttarsjúklinga eftir ABO blóðflokki þeirra.

Stefán Aðalsteinsson (1985) hefur reiknað út möguleg áhrif bólusóttarfaraldrar á ABO blóðflokka-tíðni Íslendinga. Hann telur að skæðir bólusóttarfaraldrar hafi verið sá náttúruvalsþáttur sem hafi minnkað tíðni A blóðflokks hjá Íslendingum og gert þá að þessu leyti ólíka frændum sínum Norðmönnum. Bólusótt sú, sem var svo hættuleg fólki í A blóðflokki, geisaði meðal íbúa sem höfðu ekki mótefni gegn bólusótt.

### SOGNARBLÓÐRAUÐI Í NORÐUR-AMERÍKU

Framfarir í rafdráttartækni og tækni til raðgreiningar á amínósýrum um miðja öldina gerðu mönnum kleyft að rannsaka mikinn fjölda af blóðrauðagerðum. Margar af þeim

nýttust til að rekja uppruna manna og þá sérstaklega þeldökkra í Bandaríkjunum. Þá þurftu auðvitað að liggja fyrir rannsóknarniðurstöður til samanburðar um blóðrauðagerðir blökkumanna í ýmsum Afríkuríkjum (Pagnier o.fl., 1984; Nagel, 1984). Ýmsir hafa gert slíkar athuganir og hafa Bandaríkjamenn verið afkastamestir við könnun á uppruna blóðrauðaafrigða í blökkumönnum sem fluttir voru um og eftir árið 1600 frá Afríku til þrælahaids í Vesturheimi.

Á 6. og 7. áratugnum fundust tugir afrigða af blóðrauða. Sum þessi afrigði höfðu sjúkdóm í för með sér en langflest ollu engri greinanlegri heilsuskerðingu, þ.e.a.s. voru saklaus afrigði. Meðal hinna saklausu afrigða af blóðrauða, sem greindist um 1970, var blóðrauði sem kenndur var við Sogn í Noregi, vegna þess að þeir sem voru með afrigðið voru ættaðir úr héruðum við Sognfjörð (Monn o.fl., 1968). Þetta blóðrauðaafrigði átti að vekja áhuga hjá Íslendingum vegna þess að sumir landnámsmanna komu úr þessum héruðum. Það er ekki fráleitt tilgáta að einhverjir núlifandi Íslendingar geti verið með blóðrauðaafrigðið.

Ekki er vitað til að neinn hafi lagt net fyrir Sognarblóðrauðann hér á landi með því að rannsaka úrtak af Íslendingum. Bandaríkjamenn hafa í þessu efni skotið okkur ref fyrir rass, svo sem við var að búast. Þeir fundu þetta blóðrauðaafrigði nýlega í tveim amerískum fjölskyldum og var önnur frá Minnesota, þar sem margir eru af norrænu kyni, og hin fjölskyldan var frá Indianaríki (Fairbanks o.fl., 1990). Ekki tókst að sýna fram á skyldleika þessara fjölskyldna, en þær voru báðar af norskum ættum. Kannski hleypur okkur nú kapp í kinn þegar við höfum fengið sannanir um að hægt er að finna Sognarblóðrauða utan Noregs, og allt eins líklegt að hann hafi verið ættarfylgja frá landnámstíð í Íslendingum eins og norskum landnemum í Ameríku.

### ERFÐATÆKNI

Nýja byltingu í greiningu stökkbreytinga má

tímasetja við árið 1978. Þá birtu Kan og Dozy (1978) grein um stökkbreytingu í geni sigðfrumublóðleysis sem greind var með erfðatækni. Hún fólst í rannsókn á sjálfu erfðaefni blóðrauðagenanna. Með þessari tækni hefur verið aflað óhemju mikilla, nýrra upplýsinga um stökkbreytingar í genum á nýliðnum áratug, og rannsóknir á blóðrauðagenunum hafa skipað mikilvægan sess og orðið mönnum fordæmi við þessar rannsóknir.

Um 600 sameindabreytingar eru nú þekktar í blóðrauðagenum og um fjórðungur þeirra hefur áhrif á starfshæfni blóðrauðans. Með erfðatækni síðustu ára er mun auðveldara en áður að greina flestar þekktar stökkbreytingar í blóðrauðagenunum.

Fjöldi greina hefur birst á síðasta áratug um hæfni þessarar erfðatækni til að afla upplýsinga sem varpa nýju ljósi á uppruna ólíkra arfgerða blóðrauðagena. Tæknin hefur meðal annars verið notuð til að greina í sundur arfgerðir sem eru einkennandi fyrir sigðfrumublóðleysi í ýmsum Afríkuríkjum, þar á meðal Benin, Senegal og Mið-Afríkulýðveldinu (Pagnier o.fl., 1984; Nagel, 1984).

### ARFGENG HEILABLÆÐING VEGNA MÝLILDISÆÐAMEINA

Hér á landi eru þekktar allmargar ættir þar sem margir ættmenna hafa látist fyrir aldur fram af heilablæðingu, sem orsakast af mýlildismeinum (amyloid) í heilaæðum (Ólafur Jensson o.fl., 1987). Með rannsóknum síðustu ára hefur tekist að greina stökkbreytinguna sem liggur til grundvallar þessum sjúkdómi (Ástríður Pálsdóttir, 1988; Abrahamson o.fl., 1990; Abrahamson o.fl., 1992).

Þessi sjúkdómur hefur erfst í a.m.k. 10 ættliði eða þrjár aldir. Uppruni þeirra sem hafa fengið hann eru aðallega í byggðum kringum Breiðafjörð og á Suðurlandi. Allar líkur benda til þess að stökkbreytingin, sem er eins í arfberum ættmenna í þessum landslutum, sé kominn frá sameiginlegu forforeldri. Þessi sérstaka tegund arfgengra heilablæðinga hefur ekki greinst meðal Norðurlandabúa, Skota og Íra, en nýlega var lýst

samskonar stökkbreytingu í eldri Bandaríkjamanni (Graffagnino o.fl., 1995). Hann var af engilsaxnesku bergi í móðurætt en faðir hans var króatískrar ættar. Ekki var sýnt fram á stökkbreytinguna í móður hans né tveim systurum. Faðir hans hafði látist af lungna-krabbameini.

Arfgeng heilablæðing vegna mýlildis-meina (amyloid) í heilaæðum hefur verið þekkt í allmörgum hollenskum fjölskyldum. Um langt árabil var það tilgáta að sama meingen gæti verið orsök arfgengu heilablæðinganna í báðum löndum. Nýlegar rannsóknir hafa leitt í ljós að mýlildispróteinið sem veldur æðameininum eru annarrar gerðar í Hollendingum en í Íslendingum. Meingenum beggja sjúkdómanna hefur einnig verið fundinn staður á ólíkum litningum. Báðir þykja þessir sjúkdómar áhugaverðir vegna þess að mýlildisprótein eru meiri háttar viðfangsefni rannsókna á heilabilun (Haan o.fl., 1994).

Ofangreindir sjúkdómar eru dæmi um alvarlega arfgenga sjúkdóma sem erfast með ókynbundnum, ríkjandi erfðahætti, og lengi hafa haldist í ættum vegna þess að þeir koma fram á eða eftir barneignaaldur. Rannsóknir á þeim er mikilvægt, læknisfræðilegt viðfangsefni, en af þeim má einnig fá ýmsar verðmætar upplýsingar um uppruna eins og ofangreind dæmi sýna.

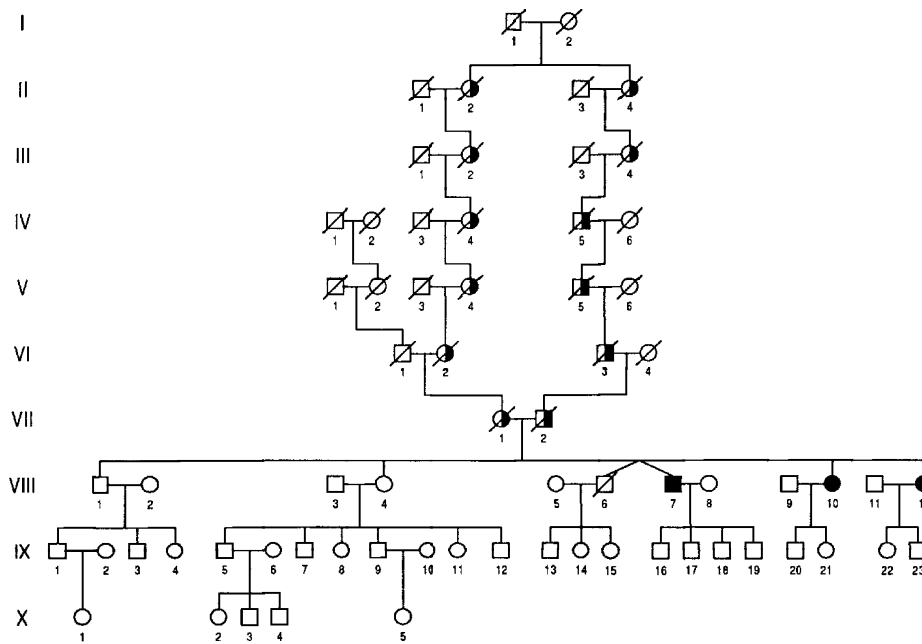
### ÓVENJULEGT RHESUSBLÓÐFLOKKA-AFBRIGÐI OG ARFGENG HREISTURHÚÐ

Tíðni Rhesusblóðflokka er svipuð hjá Íslendingum og öðrum norrænum þjóðum. Sjaldgæf afbrigði af Rhesusblóðflokkum eru líklegri til að gefa upplýsingar um uppruna. Sem dæmi má nefna Rhesus-Cw-blóðflokk, sem hefur tíðni milli 1–2% hér á landi en um 3% meðal Norðmanna. Hjá Löppum í Noregi, Svíþjóð og Finnlandi er tíðni þessa afbrigðis 8–12% eða hærri. Nánari rannsóknir á breytileika í þessum Rhesusgenum með nýjustu erfðatækni eru líklegar til að gefa mannfræðilegar upplýsingar. Minna má á að sumir hinna merkustu landnámsmanna frá Noregi voru

taldir eiga ættarrætur að hluta í Bjarmalandi. Meðal þeirra voru tvíburarnir Geirmundur og Hámundur heljarskinn. Hjörr konungur faðir þeirra hafði sótt sér konu til Bjarmalands og hét hún Ljúfína. Bræðurnir voru með óvenjulega húð og því nefndir heljarskinn. Sú tilgáta er nærtæk að þeir hafi verið með hreisturhúð (Ichthyosis) sem er arfgengur sjúkdómur. Nokkur afbrigði eru til af honum og eru sum þeirra þekkt í íslenskum ættum (Ólafur Jensson o.fl., 1989). Það má hugsa sér að þessir bræður hafi flutt með sér gen þessa sjúkdóms og reyndar líka genaafbrigði af Rhesusblóðflokk (Cw). Þeir áttu marga afkomendur og er ekki sagt frá að húðsjúkdómur þeirra hafi verið þeim til boga.

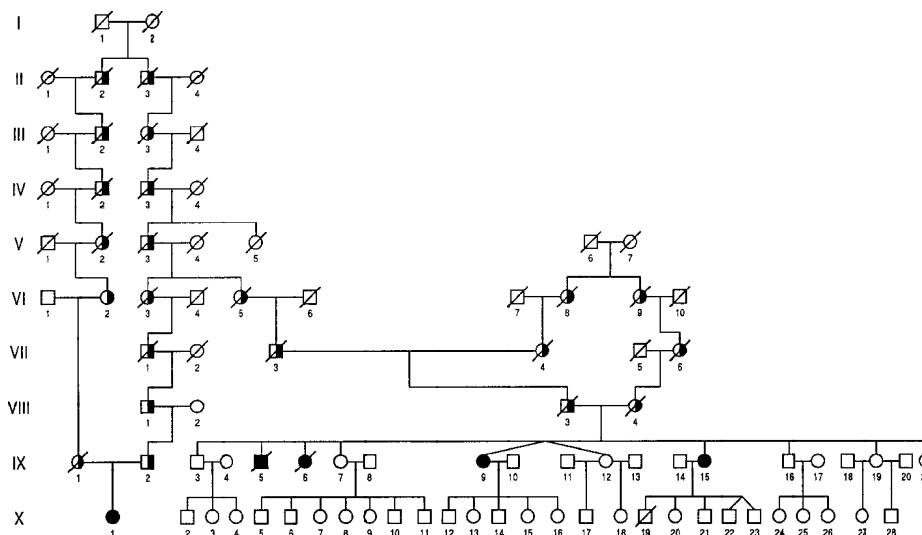
Óvenjulegt afbrigði af Rhesusblóðflokk greindist hjá tveim konum (Sigríður Ólafsdóttir o.fl., 1983). Var önnur ættuð af Snæfellsnesi en hin úr Dölunum. Þær höfðu erfð afbrigðið frá báðum foreldrum og voru því arfhreinar. Ætt annarrar konunnar tókst að rekja og sýna fram á að foreldrar hennar voru þremmingar. Sameiginlegur forfaðir þeirra var þekktur prestur (1758–1836) og hafði genið flust til niðja hans með tveim dætrum hans af tveim hjúsköpum.

Svipuðu Rhesusafbrigði hefur verið lýst á nokkrum stöðum í heiminum og þar á meðal í Englandi. Þar var ættin með afbrigðið rakin til skosks baróns sem uppi var seint á 18. öld. Ítarleg DNA rannsókn gæti skorið úr um hvort hér er um að ræða nákvæmlega sömu stökkbreytingu og kemur fram sem úrfelling úr Rhesusgeninu. Hvort þessi óvenjulega Rhesusarfgerð á uppruna sinn í Skotlandi, Noregi eða Írlandi verður ekki með neinum líkindum fullyrt. DNA rannsókn á gerð stökkbreytingarinnar, sem mögulegt er að gera a.m.k. á Íslandi og í Skotlandi, getur væntanlega skorið úr um hvort þetta afbrigði er komið inn í íslenskar ættir frá Skotlandi eða annarstaðar frá. Upplýsingar um hið óvenjulega, íslenska Rhesusblóðflokkagen fengust nýlega með rannsókn í London (Blunt o.fl., 1994). Þær niðurstöður liggja því fyrir til samanburðar við þær sem finnast annarstaðar.



**1. mynd.** Ætt úr Austur-Skaftafellssýslu með Wilsonsjúkdóm. Sjúklingar sýndir með dökkum táknum og arfberar án sjúkdómseinkenna sýndir með hálfskyggður táknum. Karlkyn táknað með ferningum en kvenkyn með hring.

*Figure 1. Pedigree of Icelandic Wilson disease kindred 1. Clinically affected individuals are shown as filled squares for males and filled circles for females. Obligate heterozygotes (parents) and assumed heterozygotes are shown as half-filled symbols.*



**2. mynd.** Ætt úr Skagafjarðarsýslu. Tákn eins og á 1. mynd.

*Figure 2. Pedigree of Icelandic Wilson disease kindred 2. Symbols are as in Figure 1.*

**WILSONSJÚKDÓMUR Í ÍSLENSKUM ÆTTUM**

Wilsonsjúkdómur hefur í för með sér óeðlilega upphleðslu á kopar í nokkrum líkamsvefjum, og þá helst lifur, miðtaugakerfi og nýrum. Við koparupphleðsluna skemmast líffærin og getur það þegar til lengdar lætur valdið alvarlegur heilsutjóni og dauða, ef sjúkdómurinn er ekki greindur í tíma og viðeigandi meðferð

hafin. Wilsonsjúkdómurinn hefur víkjandi, ókynbundinn erfðahátt. Gen þessa sjúkdóms var kortlagt á neðri hluta litnings 13 árið 1985 og það var einangrað eða klónað árið 1993.

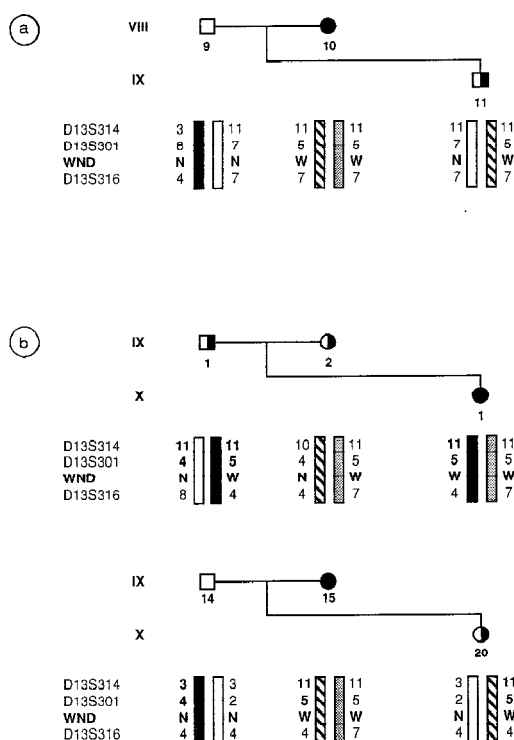
Hér á landi er Wilsonsjúkdómur þekktur í tveim ættum, og er önnur af Suðausturlandi en hin Norðurlandi (Thomas o.fl., 1995). Vitað er um tvö systkini í norðlensku ættinni sem létust af völdum sjúkdómsins fyrir um 40 árum. Alls hafa átta sjúklingar verið greindir með Wilsonsjúkdóm og skipa þeir sér í þrjá systkinahópa sem heyra til tveggja ætta, sjá 1. og 2. mynd.

DNA erfðamörk (microsatellites) mynduðu setröð nálægt geni Wilsonsjúkdómsins. Staðsetningu þriggja þessara erfðamarka miðað við meingenið er lýst á 3. mynd.

Táknröð 7 í meingeninu sýndi meiri háttar tilfærslu á rafdráttarbandi hjá íslensku sjúklingunum. Slík tilfærsla kom ekki fram hjá 58 sjúklingum með Wilsonsjúkdóm (niðurstöður ekki sýndar) og voru meðal þeirra sjö af skoskum og einn af írskum uppruna.

Táknröð 7 í geni var raðgreind. Sjö basapara úrfelling fannst einungis í sýnum frá sjúklingum. Til að staðfesta greininguna og ákvarða arfgerð (genotype) annarra einstaklinga innan ættanna var gerð keðjuþjóföldun á táknröð 7 í meingeninu. Rafdráttarmynstur afurðanna á polyacrylamid-hlaupi eru sýndar á 4. mynd. Bæði einstaklingar með úrfellinguna í arfblendnu formi og arfhreinu eru auðgreindir og koma niðurstöðurnar heim við þá arfgerð sem búist hafði verið við samkvæmt erfðagangi og upplýsingum um sjúkdóminn.

Ekki hefur verið unnt að tengja ættirnar saman með fullri vissu. Flest bendir til að þær eigi sameiginlegar ættarrætur á Norðurlandi, þótt önnur ættin hafi búið á Suðausturlandi í margar kynslóðir. Tilgátan um sameiginlegt forforeldri, sem uppi var fyrir 2–3 öldum, hvílir á þeim sterka grunni að allir íslensku sjúklingarnir með Wilsonsjúkdóminn eru arfhreindir með tilliti til sömu 7 basapara úrfellingarinnar í meingeninu, sem ekki



**3. mynd.** Setraðagreining á erfðamörkum nálægt meingeni Wilsonsjúkdóms í tveimur ættum (mynd a og b), tvær fjölskyldur, foreldrar og dætur. Erfðamörk auðkennd með 11, 5 og 7 fylgja meingeninu í báðum ættum, en yfirvíxlun hefur orðið á öðrum Wilsonsjúkdómsslitningi hjá sjúklingum sem sýndir eru á mynd b.

*Figure 3. Haplotype analysis within families. Markers are arranged vertically in order with the centromere at the top and telomere at the bottom. Individuals are numbered as in Figures 1 and 2. Patients are shown as filled symbols and heterozygotes as half-filled symbols. a) Patient, spouse and child from kindred 1, b) two sibships from kindred 2.*

hefur fundist í Wilsonsjúklingum margra annarra þjóða. Það er afar ólíklegt að þessi sérstaka og óvenjulega stökkbreyting eigi rót að rekja til tveggja viðburða af þessu tagi meðal Íslendinga.

Forvitnilegt er að kanna tíðni Wilsonsjúkdómsgensins hjá Íslendingum með erfðataekni. Þá er mjög áhugavert að fylgjast með á næstu árum hvaða sameindaarfgerðir finnast í geni Wilsonsjúkdómsins í Evrópu og sérstaklega á Norðurlöndum. Kannski er hér á ferðinni „víkingagen“ sem hefur haldist í íslenska þjóðarstofninum frá landnámsöld. Sé svo skipar það sér í flokk þeirra endurnýjanlegu og síungu forngripa sem kalla má genin sem valda erfðasjúkdómum með ókynbundinn, víkjandi erfðahátt. Sum slík gen hafa væntanlega viðhaldist í landsmönnum frá landnámsöld en önnur bæst í þjóðarstofninn með landnemum á ýmsum tímum í ævi þjóðarinnar. Þessi gen eru því líkleg til að gefa mikilvægar upplýsingar um uppruna okkar á komandi árum.

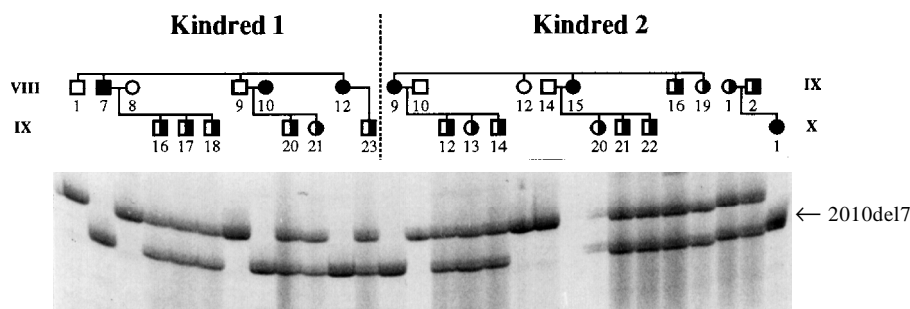
#### VÆG DREYRASÝKI A

Sex fjölskyldur með væga dreyrasýki A (haemophilia A) hafa verið rannsakaðar hérlandis á síðustu 25 árum. Í þeim greinast nú 27 dreyrasjúkir karlar og er það um það bil tvöfalt fleiri en núlifandi karlar með svæsið form af dreyrasýki A. Með nýlegum sameinda-

erfðafræðirannsóknnum hefur verið sýnt fram á fjórar stökkbreytingar í geni storkubáttar VIII (haemophilia A gen) sem liggja til grundvallar vægri dreyrasýki A í ofangreindum sex fjölskyldum. Í þremur fjölskyldum er um að ræða sömu stökkbreytingu sem veldur dreyrasýkinni. Skerðibútabreytileikinn í þessum fjölskyldum sem fundist hefur í dreyrasýkigeninu og aðliggjandi svæðum þess er sterk vísbending um skyldleika fjölskyldnanna sem eiga uppruna í samliggjandi sóknnum í Rangárvallasýslu. Þykir ljóst að meingen vægrar dreyrasýki A í þessum fjölskyldum hefur borist milli ættliða í að minnsta kosti tvær aldir og er jafnframt langalgengasta tegund dreyrasýki A hér á landi (Ólafur Jensen o.fl., 1994).

Væg dreyrasýki A af þeirri gerð sem lýst er í þessum fjölskyldum hefur ekki valdið augljósri minnkun á viðkomu í fjölskyldunum. Systkinahópar eru af eðlilegri stærð, og karlmenn með dreyrasýkisgenið deyja ekki fyrir aldur fram og geta af sér afkvæmi í svipuðum mæli og systkini þeirra sem ekki hafa erfð meingenið.

Ættmenn með þessa tegund dreyrasýki hafa greinst bæði sunnanlands og í tveim sýslum á Norðurlandi. Afkomendur ættmenna sem fluttust til Vesturheims fyrir einni öld hafa greinst með þessa dreyrasýki í síðustu þrem ættliðum sem fæddir eru í Ameríku.



4. mynd. Bein greining á íslenska Wilsonsjúkdómsgeninu með keðjujölföldun (PCR=Polymerase Chain Reaction). Tákn fyrir fjölskyldueinstaklinga eru eins og í 1. og 2. mynd.

Figure 4. Direct PCR detection of the Icelandic mutation. The deletion is indicated with an arrow. Individuals are numbered as in Figures 1 and 2. Patients are shown as filled symbols and heterozygotes as half-filled symbols.



Sama stökkbreytingin í táknröð 23 í dreyrasýkisgeninu finnst í þessum þrem ættum (Sif Jónsdóttir o.fl., 1992). Má því með mikilli vissu telja að þetta gen vægrar dreyrasýki A sé upprunið hjá forforeldri sem lifað hafi í landinu mun lengur en ættir verða raktar. Þótt þetta meingen hafi fundist hjá fólki af fjarskyldum þjóðum hafa ekki ennþá fengist upplýsingar um það hjá þeim þjóðum sem við teljum okkur skyldastar.

### LOKAORÐ

Vafasamt er að álykta um uppruna manna á grundvelli ABO blóðflokkatíðni. Sama gildir um fleiri erfðakerfi sem viðkvæm eru fyrir breytingum vegna umhverfisþátta eins og bólu-sóttar.

Með erfðatækni hafa á síðustu árum opnast möguleikar til að fá áreiðanlegri upplýsingar um uppruna manna og eru tilfærð nokkur dæmi þess hér á undan.

Líklegt má teljast að íslenski þjóðarstofninn geymi í sér mörg meingen, erðaafrígðir og arfgengan breytileika sem eigi eftir að veita miklar upplýsingar um uppruna Íslendinga. Söfnun slíkra upplýsinga með erfðatækni getur orðið verðmætt framlag til rannsókna á uppruna germanskra og keltneskra þjóðarstofna.

### ÞAKKARORÐ

Ég þakka Þórði Kristjánssyni ritvinnslu handrits og gerð ættarteikninga sem unnar voru með Cyrillic forriti.

### HEIMILDIR

**Abrahamson, M.**, Ísleifur Ólafsson, Ástríður Pálsdóttir, M. Ulvsbäck, Å. Lundwall, Ólafur Jensson & A. Grubb, 1990. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochemical Journal* **268**: 287–294.

**Abrahamson, M.**, Sif Jónsdóttir, Ísleifur Ólafsson, Ólafur Jensson & A. Grubb, 1992. Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: Identification of disease-causing mutation and specific diagnosis by polymerase chain reaction based analysis. *Human Genetics* **89**: 377–380.

Ástríður Pálsdóttir, M. Abrahamson, Leifur Thor-

steinsson, Alfred Árnason, Ísleifur Ólafsson, A. Grubb & Ólafur Jensson, 1988. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet* **ii**: 603–604.

Stefán Jónsson, 1923. Undersøgelser over Isoagglutininer hos Islændere. *Hospitalstidene* **66(3)**: 45–50.

**Blunt, T.**, F. Steers, G. Daniels & B. Carritt, 1994. Lack of RH C/E expression in the Rhesus D-phenotype is the result of a gene deletion. *Annals of Human Genetics* **58**: 19–24.

**Cavalli-Sforza, L.1.** & A. Piazza, 1993. Human genomic diversity in Europe: a summary of recent research and prospects for the future. *European Journal of Human Genetics* **1(1)**: 3–18 (Review).

**Fairbanks, V.F.**, R.T. Jones, C. Head, S.R. Vogel, R. Oliveros, B. Brimhall, M.N. Silverstein & R. Berzins, 1990. Two families with hemoglobin Sogn,  $\beta(A11)14$  Leu->Arg, in Minnesota and Indiana: Hematologic, functional and biosynthetic features. *Mayo Clinic Proceedings* **65**: 793–798.

**Graffagnino, C.**, M.H. Herbstreith, D.E. Schmechel, E. Levy, A.D. Roses & M.J. Alberts, 1995. Cystatin C mutation in an elderly man with sporadic amyloid angiopathy and intacerebral hemorrhage. *Stroke* **26(11)**: 2190–2193.

**Haan, J.**, Ísleifur Ólafsson & Ólafur Jensson, 1994. *Non-alzheimer familial cerebral amyloid angiopathy, in vascular dementia* (eds D. Leys & P. Scheltens). ICG Publications, Dordrecht: 183–193.

**Hirszfeld, L.** & H. Hirszfeld, 1919. Serological differences between the blood of different races. The result of researches on the Macedonian front. *Lancet* **ii**: 657–679.

**Kan, Y.W.** & A.M. Dozy, 1978. Polymorphism of DNA sequence adjacent to human betaglobin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **75(11)**: 5631–5635.

**Monn, E.**, P.J. Gaffney & H. Lehmann, 1968. Haemoglobin Sogn (beta 14 arginine) a new haemoglobin variant. *Scandinavian Journal of Haematology* **5(5)**: 353–360.

**Nagel, R.L.**, 1984. The origin of the Hemoglobins S gene: Clinical, genetic and anthropological consequences. *Einstein Quarterly Journal of Biology and Medicine* **2(53)**.

- Ólafur **Bjarnason**, Valtýr **Bjarnason**, J.H. **Edwards**, Sturla **Fridriksson**, Magnús **Magnússon**, A.E. **Mourant** & D. **Tills**, 1973. The blood groups of Icelanders. *Annals of Human Genetics* **36(4)**: 425–458.
- Ólafur **Jensson**, Baldur T. **Baldursson** & Alfred **Árnason**, 1989. Autosomal recessive ichthyosis, lamellar type, in Iceland. *Clinical Genetics* **35**: 224.
- Ólafur **Jensson**, Gunnar **Gudmundsson**, Alfred **Árnason**, Hannes **Blöndal**, Ingibjörg **Pétursdóttir**, Leifur **Thorsteinsson**, A. **Grubb**, H. **Löfberg**, D. **Cohen** & B. **Frangione**, 1987. Hereditary (g-trace) cystatin C amyloid angiopathy of the CNS causing cerebral hemorrhage. *Acta Neurologica Scandinavica* **76**: 102–114.
- Ólafur **Jensson**, B.S. **Stenbjerg**, Sif **Jónsdóttir** & J. **Ingerslev**, 1994. Mild haemophilia A in Iceland: clinical genetic studies of three families with the same mutation. *Journal of Internal Medicine* **235(5)**: 443–450.
- Pagnier**, J., J.G. **Mears**, B.O. **Dunda**, R.K. **Schaefer**, C. **Beldjord**, R.L. **Nagel** & D. **Labie**, 1984. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **81(6)**: 1771–1773.
- Sif **Jónsdóttir**, C. **Diamond**, B. **Levinson**, Sigmundur **Magnússon**, Ólafur **Jensson** & J. **Gitschier**, 1992. Missense mutations causing mild hemophilia A in Iceland detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Human Mutation* **1(6)**: 506–508.
- Sigríður **Ólafsdóttir**, Ólafur **Jensson**, Gunnar **Thórdarson** & Sunna **Sigurdardóttir**, 1983. An unusual Rhesus haplotype, –D–, in Iceland. *Forensic Science International* **22(2–3)**: 183–187.
- Stefán **Adalsteinsson**, 1985. Possible changes in the frequency of the human ABO blood groups in Iceland due to smallpox epidemics selection. *Annals of Human Genetics* **49**: 275–281.
- Thomas**, G.R., Ólafur **Jensson**, Gunnar **Gudmundsson**, Leifur **Thorsteinsson** & D.W. **Cox**, 1995. Wilson disease in Iceland: A clinical and genetic study. *American Journal of Human Genetics* **56**: 1140–1146.
- Thompson**, E.A., 1973. The Icelandic admixture problem. *Annals of Human Genetics* **37(1)**: 69–80.
- Wallace**, D.C., 1995. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging. *American Journal of Human Genetics* **57**: 201–223.
- Wijsman**, E.M., 1984. Techniques for estimating genetic admixture and applications to the problem of the origin of the Icelanders and Ashkenazi Jews. *Human Genetics* **67(4)**: 441–448.
- Williams**, J.T., 1993. Origin and population structure of the Icelanders. *Human Biology* **65(2)**: 167–191.

Handrit mótekið 21. desember 1995,  
samþykkt 2. febrúar 1996.