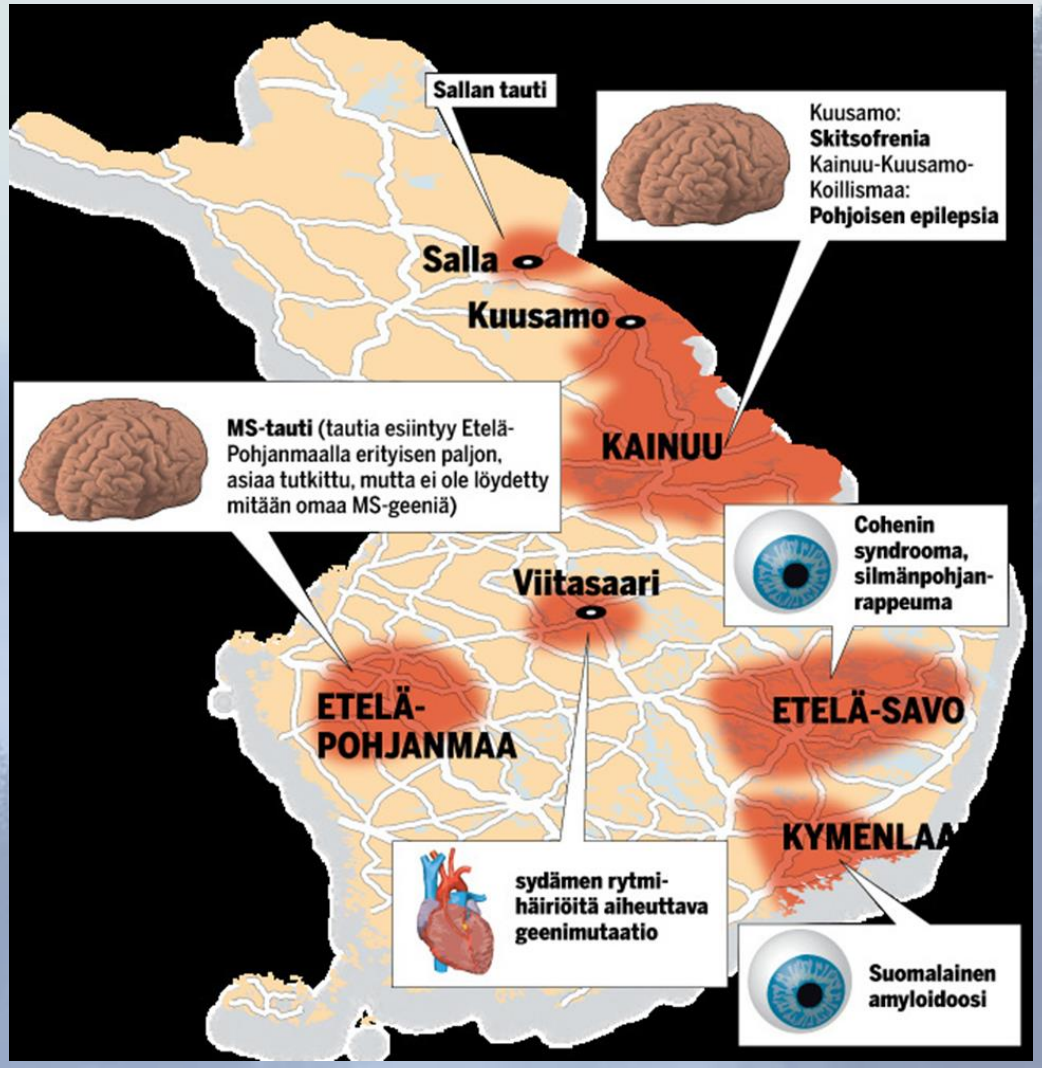
Meretojan taudin juuret

Sari Atula, neurologian el
HUS, Neurokeskus
12.10.2024
Kotka

Meretojan tauti osana suomalaista tautiperintöä

- Ryhmä harvinaisia perinnöllisiä tauteja, joita esiintyy suomalaisilla selvästi enemmän kuin väestöissä yleensä.
- 37 tautia muodostaa ”tautiperheen”
- Vain kaksi vallitsevasti periytyvää tautia, joista toinen on Meretojan tauti
  - lähes yleisin tautiperintöön kuuluva sairaus
- Suomessa syntyy vuosittain n. 60 jotain näistä taudeista kantavaa lasta.
- Yli puolia taudeista esiintyy edelleen eniten nuorella asutusalueella.



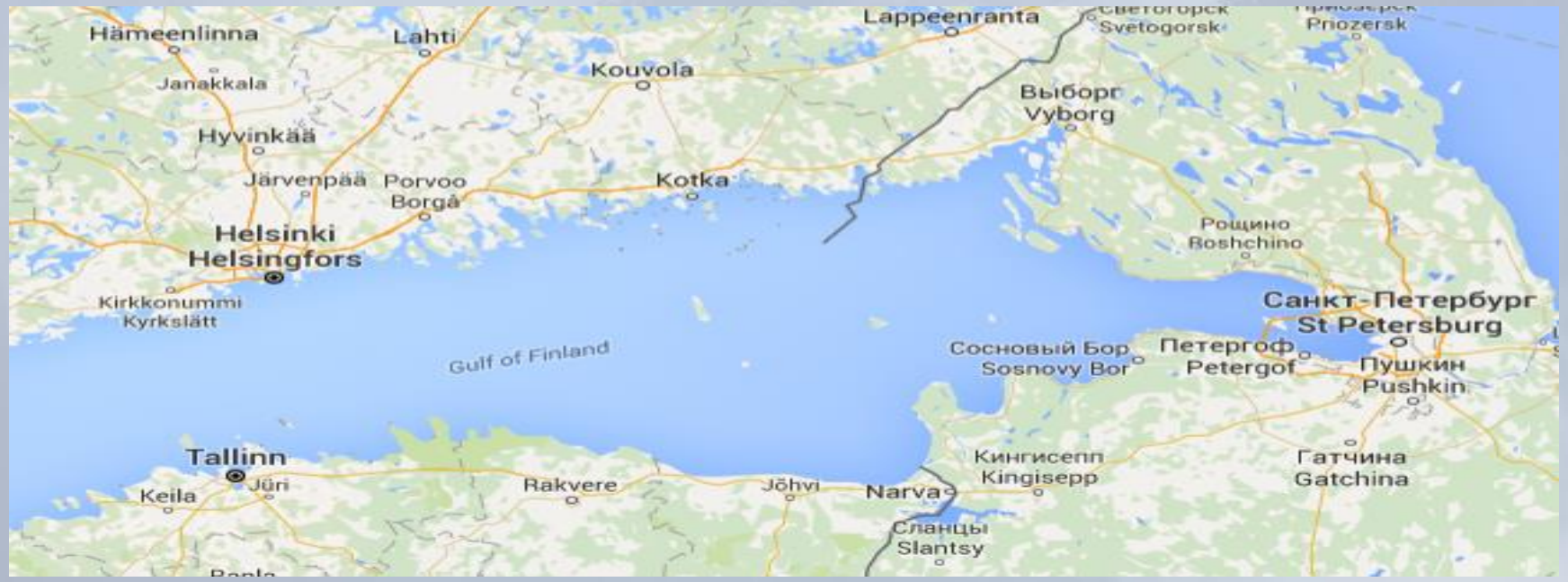
Ilta-Sanomat, 2015

Meretojan tauti osana suomalaista tautiperintöä

- Silmälääkäri Jouko Meretoja kiinnostui taudista 60-luvun lopulla.
- Meretoja J, väitöskirja v. 1973: Inherited systemic amyloidosis with lattice corneal dystrophy
- Hän on edelleen tehnyt eniten Meretojan taudin diagnooseja.
- Tauti on myöhemmin saanut nimen perinnöllinen gelsoliiniamyloidoosi syntymekanismin sa mukaan.
- Meretoja arvioi jo 70-luvulla, että tauti olisi voinut saada alkunsa 1300-luvulla…

Historiaa/Meretojan arvio

- Väestömuutto ennen vuotta 800 Virosta Hämeeseen, Kymenlaaksoon ja Laatokan alueelle.
- Kymenlaakson alue oli muinoin hämäläisten metsästys- ja kalastusaluetta – levisikö tauti näin?
- Gelsoliinigeenin mutaatio luultavasti ainakin 500 vuotta vanha…
  - Syntyikö jo Virossa vai vasta Etelä-Hämeessä?
  - Tautia aiemmin eniten Lammilla ja Valkealassa



Meretoja J, Clin Genet 1973

Matti Orava – arvoitus keskiajalta

- **Vuosi 1365**: Oraeve Mattisse aff Orewall saa suojelukirjeen Albrekt Meckenburgilaiselta uudisraivauksilleen Valkealan kylässä.
- Vanhat eräomistukset viittaavat lammilaisten (hämäläisten) läsnäoloon Valkealassa – Matti Orava myös kotoisin Lammilta?
- Tauti on voinut kulkeutua 1300 – 1400-luvulla Lammilta Valkealaan ja sieltä muualle Kymenlaaksoon.
- Monet Valkealan MT-suvuista kotoisin 1600-luvun Oravalan kylästä.
- Matti Orava tuskin taudin ”kantaisä”, mutta ehkä joku lähipiiristä oli??

Sukututkimuksen pariin

- Voisimmeko todistaa Meretojan teorian oikeaksi?
- Idea oli hyödyntää omaa Meretojan tauti-rekisteriä ja väestörekisteriä
- Pystyttäisiinkö eri suvut keräämään yhteen niin, että yhteinen taudin kantaisä/äiti löytyisi?
- Kokosimme yhteensä 777 jäsentä 88 eri suvusta
- Pääsimme 1800-luvulle asti, muttemme eteenpäin sukututkimuksen keinoin, joten piti miettiä luovia ratkaisuja…
- Kiitämme kaikkia, jotka ystävällisesti luovuttivat sukutietojaan ja sukututkimuskirjojaan! Saimme niistä enemmän apua kuin esim. kirkonkirjoista.

Haplotyyppianalyysi

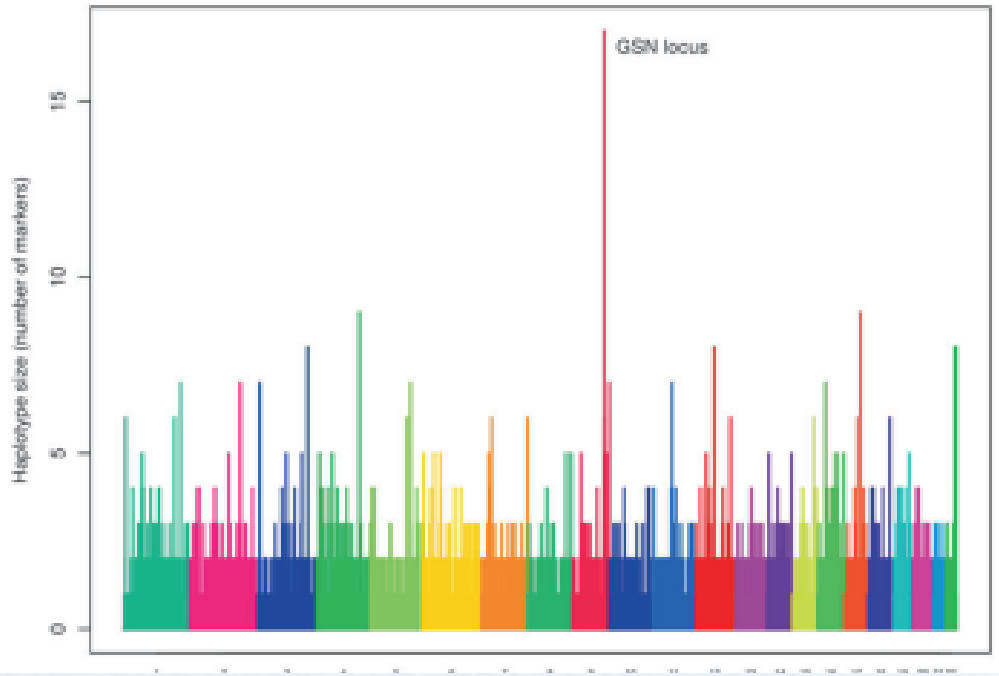
- Laboratoriotutkimus – haplotyyppianalyysi
- Virheellisen tautigeenin vierusalueita selvitettäessä voidaan samalla selvittää sukutietoja.
- Mitä pidempi yhteinen geenialue virheellisen geenin vieressä, sitä myöhemmin ko. geenialueen kantajat ovat ”eronneet” toisistaan.
- Kääntäen: mitä lyhyempi yhteinen vierusgeenialue, sitä kauemmin aikaa sitten geenien kantajat ovat olleet sukua keskenään
- Voidaan siis selvittää matemaattisesti laboratoriotutkimuksella, missä tauti on ollut ensin ja mihin se on sitten siirtynyt.

Haplotyyppianalyysi

- Haplotyyppianalyysiin pyysimme 64 sukuhaaran edustajilta verinäytteen.
- Arvioimme riittävän, jos saisimme näytteet niin, että eri suvut eri lähtöalueilta (=pitäjistä, Kymenlaakso, rajan takainen Karjala) olivat edustettuina.

62 suvun lähtöalueet

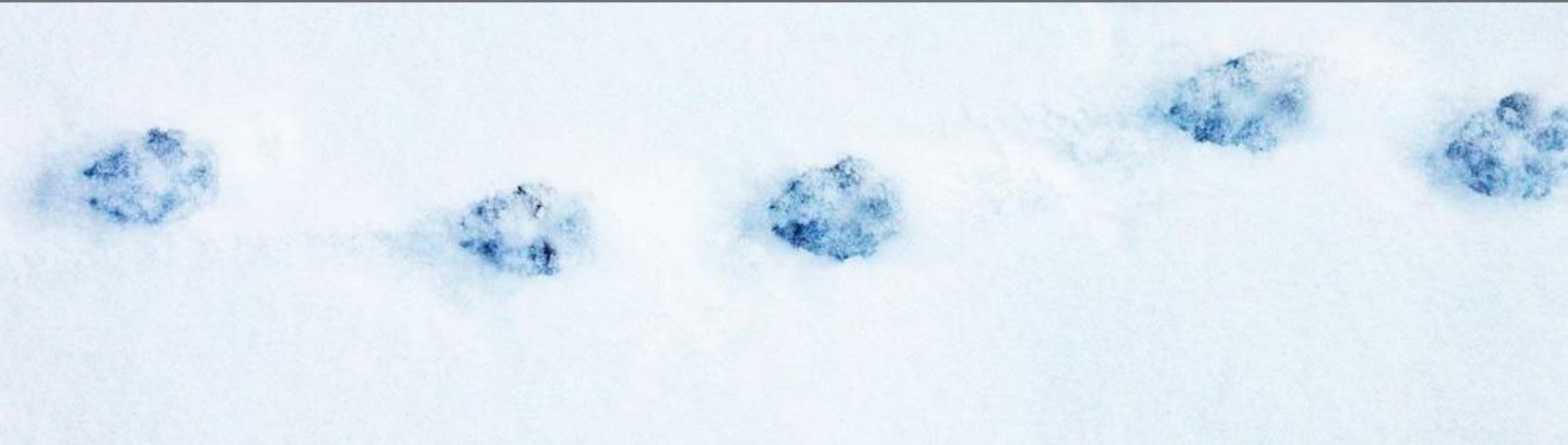
Kaikki tutkitut suvut olivat saman haplotyypin kantajia - kaikilla Meretojan tautipotilailla on yksi yhteinen kantaisä



- Kuvan ”piikki” oli haplotyyppialue, joka oli kaikille suvuille yhteinen
- Tämä haplotyyppialue sisältää gelsoliinigeenin
- Juuri tällä alueella oli selvästi eniten yhteistä kaikissa suvuissa (piikin korkeus)

Mustonen T, Schmidt E-K, 2018

Tarina jatkuu – minne jäljet johtavat?

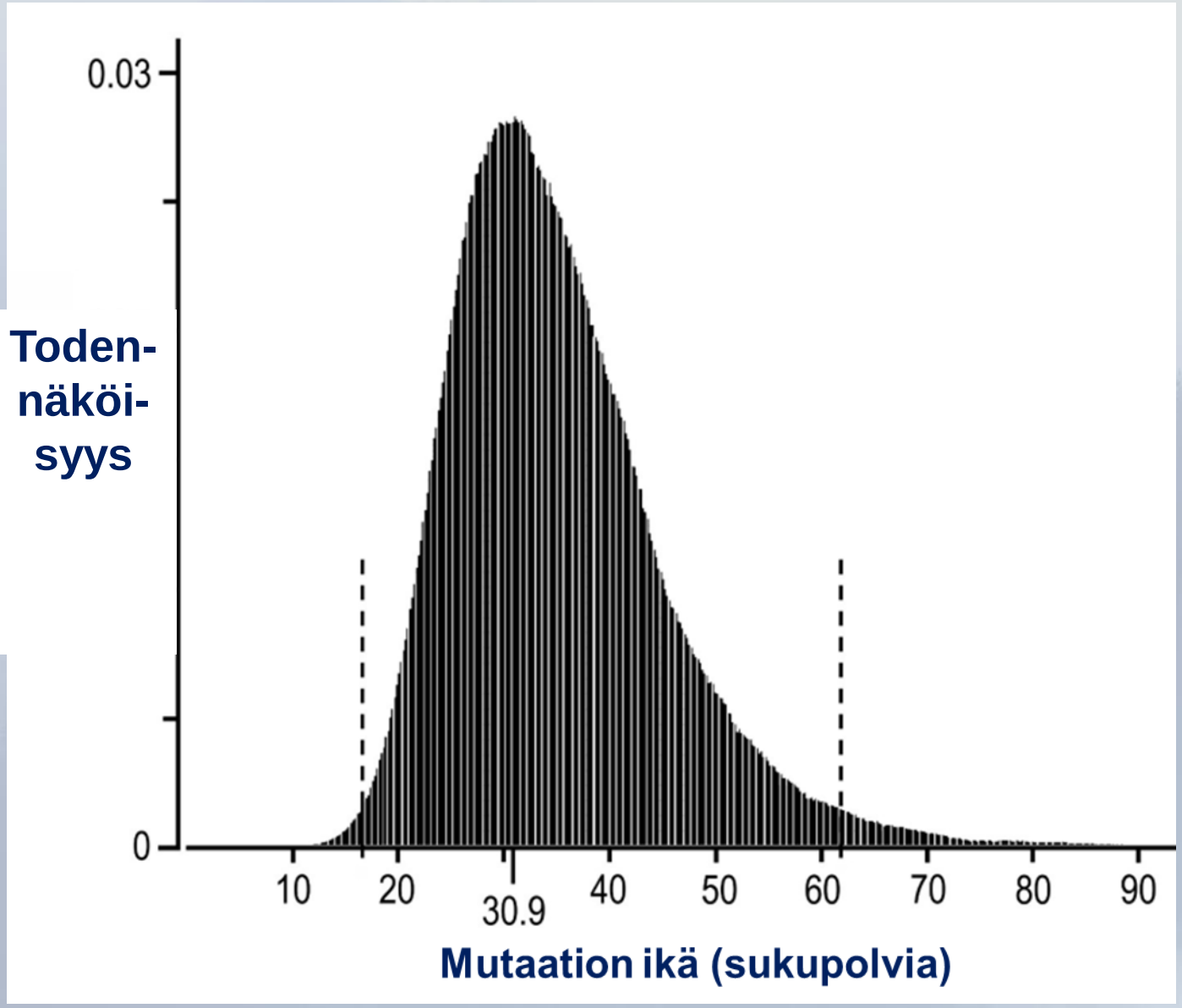


Gelsoliinigeenin mutaation ikä – oliko Jouko Meretojan arviossaan oikeassa?

Pentti Tienarin laboratoriossa tehtiin v. 2024 suomalaisia potilaita yhdistävän sukulaisen jäljitys ja geenimutaation ajoitus modernin genetiikan avulla.

Samat 66 potilasta analyysissä, ketkä olivat mukana jo haplotyyppianalyysissä.

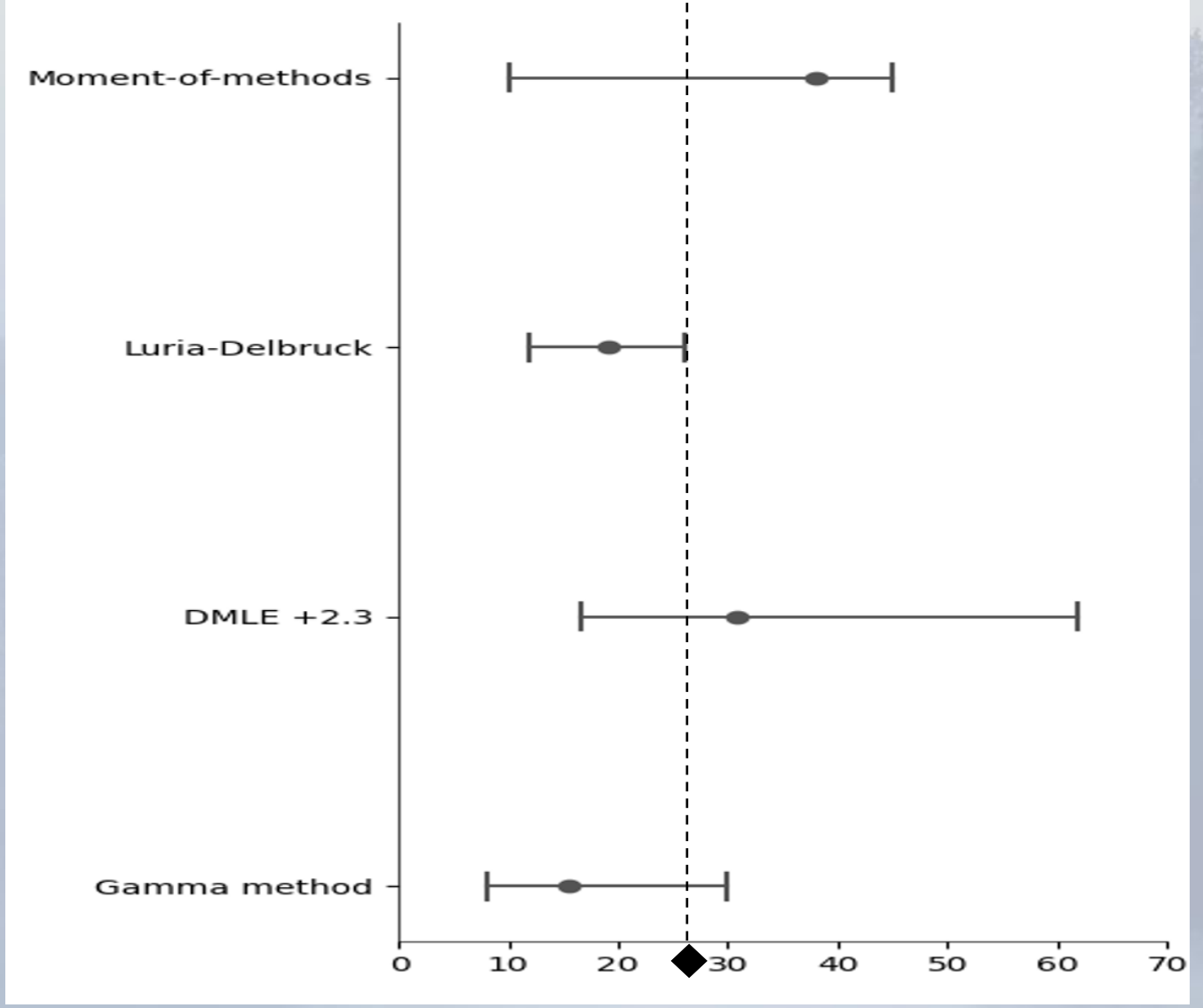
Gelsoliinimutaation ikä (Bayesilainen DMLE-analyysi)



Gelsoliinimutaation ikä (Bayesilainen DMLE-analyysi)

NELJÄN eri metodin keskiarvo viittaa siihen, että tutkittujen 66 potilaan yhdistävä sukulainen ajoittuu **27 sukupolven päähän eli 1300-luvulle.**

Jouko Meretoja oli siis koko ajan oikeassa!!



Työryhmä (HUS ja Hgin yliopisto):
Osma S. Rautila
Sari Atula
Eeva-Kaisa Schmidt
Tuuli Mustonen
Miko Valori
Roberto Colombo (Catholic University of the Sacred Heart, Rooma, Italia)
Juha Kere (Karoliininen Instituutti, Tukholma, Ruotsi)
Karri Kaivola
Pentti Tienari