UPPSALA
UNIVERSITET

Evolutionära anpassningar till hög altitud hos människor

Jonathan Haars

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2016
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Evolutionära anpassningar till hög altitud hos människor

Jonathan Haars

Självständigt arbete i biologi 2016

Sammandrag

Ett stort problem för människor som vistas på hög höjd är den brist på syre som finns i luften jämfört med låg höjd, syretrycket i luften faller med ökande altitud (höjd över havet). Lokala anpassningar till att leva på hög altitud finns hos populationer från Tibet i Asien, Altiplano i Sydamerika och det Etiopiska höglandet i Afrika. Dessa anpassningar gör att dessa populationer klarar sig bättre på hög altitud än icke anpassade populationer. Anpassade populationer föder barn med högre vikt och större överlevnadschanser och lokala populationer påverkas mindre av syrebrist och sjukdomar kopplade till det som kronisk höjdsjuka. Anpassningarna har starka genetiska kopplingar och har uppstått självständigt hos de tre olika populationerna. De gener som har utsatts för starkast selektion är involverade i kontroll av syrenivån i kroppen och respons till hypoxi, syrebrist i cellerna.

Inledning

När en population sprider sig till nya områden eller när miljön där en population lever förändras måste den anpassa sig. Lokala evolutionära anpassningar kan genom dessa miljöförändringar då uppstå vilket gör att olika populationer inom samma art utvecklar skillnader som gör dem bättre anpassade till sin lokala miljö.

Även fast exemplen är få har lokala genetiska anpassningar hos människopopulationer kunnat visas. Ett klassiskt exempel på stark selektion lokalt är laktostolerans hos vuxna i Europa (Bersaglier *et al*. 2004) och Östafrika (Tishkoff *et al*. 2007) hos populationer som varit starkt beroende av mjölk som födokälla. Även andra genetiska anpassningar till diet har skett hos människan, nedbrytningen av fettsyror skiljer sig mellan européer och inuiter, ett tecken på en anpassning till mer växtbaserad kost hos européer (Buckley *et al.* 2017). Ett exempel på en anpassning till miljön är förhöjd tolerans mot arsenik i dricksvattnet hos vissa populationer i Sydamerika (Schlebusch *et al.* 2013).

Att leva vid hög altitud innebär att kroppen utsätts för flera stressfaktorer, som kyla, torka, ökad solstrålning och förändringar i diet och livsstil. Men den tydligaste och mest undersökta faktorn är hypoxi, syrebrist på grund av att det finns mindre syre i luften vid hög altitud. Syretrycket i luften är 21% av det barometriska trycket och vid ökande altitud sjunker det barometriska trycket på grund av att luftpelaren som skapar trycket är kortare (Beall 2014). Kopplat till hypoxi är bland annat sjukdomen kronisk höjdsjuka (eng. chronic mountain disease, CMS) som drabbar vissa individer som under en längre tid levt på hög altitud och därför har stor påverkan på alla populationer som konstant lever på hög höjd (León-Velarde *et al*. 2005).

Majoriteten av alla människor får biokemiska, fysiologiska och anatomiska förändringar när de vistas från nivåer 3000 m ö.h. (meter över havet) och högre. Dock finns det variation och vissa individer påverkas redan runt 2000 m ö.h. Forskare har ofta valt att använda 2500 m ö.h. havet och högre som en användbar definition av hög altitud (Beall 2014).

Anpassningar till att leva på hög altitud kan ske på tre olika sätt. Det första sättet att anpassa sig är kulturella anpassningar och livsstilsanpassningar. Det andra sättet att anpassa sig är fenotypisk plasticitet där samma genotyp ger upphov till olika fenotyper beroende på vilken altitud man vistas på eller vilken altitud man växt upp vid. Att förstå vad som är fenotypisk plasticitet är inte alltid helt enkelt då en uppväxt i en viss miljö kan ge effekter som inte kan förändras senare i livet. Det tredje sättet att anpassa sig på är genotypiska förändringar över tid hos populationer på hög altitud där fördelaktiga anpassningar kan utvecklas (Beall 2014). Denna text fokuserar på detta tredje alternativ.

Det finns tre olika huvudområden som varit speciellt intressanta för forskningen inom anpassningar till hög altitud. I dessa områden har människor levt i tusentals år och lyckats anpassa sig väl till att leva på hög höjd, det första området är i Asien vid Himalaya som är världens högsta bergskedja. Vid Himalaya finns den tibetanska platån där tibetaner lever och har levt i tusentals år (Aldenderfer 2011; Jeong *et al*. 2016). Det andra området är Altiplano, den andinska platån i Sydamerika där främst de etniska grupperna quechua och aymara lever (Beall 2014; Carnese *et al.* 2010; Rupert & Hochachka 2001). Det tredje området är det etiopiska höglandet i Afrika där gruppen amharer lever (Aldenderfer 2003; Beall 2014). Jämförelser mellan närbesläktade grupper där ena gruppen levt på hög altitud under lång tid medan den andra inte gjort det är populära för genetiska studier eftersom det gör det lättare att hitta genetiska skillnader kopplade till adaptation till hög altitud. Ett exempel på detta är folkgruppen oromo som levt på låg höjd i Etiopien och då kan jämföras med amharer som levt på hög höjd.

År 2010 levde 83 miljoner människor mellan 2500 och 4000 m ö.h. i Afrika, Nordamerika, Sydamerika och Asien. Mellan 4000 och 5000 m ö.h. lever 13 miljoner människor, ca 9 miljoner av dem i Asien och 3 miljoner av dem i Sydamerika. På 5000 m ö.h. och högre lever under 1 miljon människor, alla i Asien (Beall 2014). Dessa populationer består av en blandning av olika folkgrupper där vissa bott på hög höjd under årtusenden medan vissa är nytillkomna till dessa områden och inte tidigare levt på hög altitud. Hur stor andel av dessa människor som bär på genetiska anpassningar till hög altitud, vilka gener det är och vilka effekter det har på hälsa är inte helt utrett och förstått.

Syftet med denna text är att försöka förstå de genetiska anpassningar till att leva på hög altitud som skett hos människor och att svara på frågorna, vilka egenskaper är det som förändras? Vilka gener är det som påverkas? Skiljer sig de genetiska anpassningarna mellan de olika områden på jorden där människor levt på hög höjd? Fokuset ligger främst på de tibetaner och sherpas vid Himalaya, ursprungsbefolkningen från Altiplano i Sydamerika och amharer i det etiopiska höglandet.

Problemen med att leva på hög altitud

Det främsta problemet med att leva på hög altitud är bristen på syre i luften (Beall 2014). Bristen på syre i luften leder till syrebrist i blodet och till slut hypoxi. Kroppen svarar mot hypoxi genom ökad erytropoes (produktion av röda blodkroppar), ökade hemoglobinnivåer och genom att öka trycket i lungartären (León-Velarde *et al*. 2005).

Kronisk höjdsjuka

Kronisk höjdsjuka (eng. chronic mountain disease, CMS) orsakas av hypoxi (León-Velarde *et al*. 2005). CMS är ett stort och relativt vanligt hälsoproblem på högaltitudsområden runt om i världen (Jiang C *et al* 2014; Penaloza & Arias-Stella 2007). I en studie av Jiang C *et al*. (2014) led 17,8% av Han-kineser som lever mellan 3700 och 5000 m ö.h. av CMS. En tidigare studie har dock visat på en lägre andel på 5,57% (Wu 2005). Skillnaden beror troligen på skillnader i hur studierna utförs men pekar tydligt på att detta är en vanlig sjukdom. CMS kan i de mest extrema fallen vara dödligt (León-Velarde *et al*. 2005). CMS är främst karaktäriserad av väldigt höga nivåer av hemoglobin. Som höga nivåer räknas en koncentration i blodet över 19 g/dL hos kvinnor, normala värden varierar mellan 12 till 16 g/dL. Hos män räknas värden över 21 g/dL jämfört med normala värden som varierar mellan 14 och 17.4 g/dL. CMS karaktäriseras också av kraftigt ökad erytropoes och kraftig hypoxi och i vissa fall lunghypertoni vilket är ökat kärlmotstånd i lungornas cirkulationssystem (León-Velarde *et al*. 2005). Möjliga symptom är huvudvärk, yrsel, andfåddhet, trötthet, sömnstörningar, tinnitus, brännande känsla på handflator och fotsulor, led- och muskelvärk, bortdomning, utvidgning av vener, aptitstörningar, koncentrationssvårigheter, minnesförändringar, cyanos (missfärgning av hud eller slemhinnor på grund av hypoxi) och hjärtsvikt (León-Velarde *et al*. 2005). Symptomen av kronisk höjdsjuka försvinner om man flyttar till låg altitud men om man återvänder till hög altitud dyker de upp igen (León-Velarde *et al*. 2005). Effekterna av CMS ökar med högre altitud (León-Velarde *et al*. 2005) men en studie av Jiang *et al.* (2014) fann tecken på att detta inte är ett linjärt samband, istället fann de att vistelse över 4500 m ö.h. tydligt ökar risken för att drabbas av CMS. Jiang *et al.* (2014) visade även att risken för CMS är högre vid vistelser längre än 60 månader och hos Han-kinesiska män att syremättnaden i blodet ökar med ökande hemoglobinnivåer så länge som hemoglobinnivån är under 20 g/dL men vid högre hemoglobinnivåer ökar inte syremättnaden. En annan faktor som ökar risken för CMS är kön, på hög altitud hos han-kinesiska män drabbas 7,77% medan endast 1,76% av han-kinesiska kvinnor drabbas. Skillnaden återfinns även hos tibetaner även om den är mindre, 1,78% av männen drabbas medan bara 0,56% av kvinnorna drabbas (Wu 2005).

Högaltituds lunghypertoni (eng. high altitude pulmonary hypertension, HAPH) är en variant av CMS där man inte har den starkt ökade erytropoes och ökade hemoglobinnivåer som ses vid vanlig CMS. HAPH karaktäriseras hos vuxna av lungartärtryck över 30 mmHg eller ett systoliskt lungartärtryck över 50 mmHg. För barn måste mätvärden anpassas efter ålder då både normala lungartärtrycks- och systoliskt lungartärtrycks-värden skiljer sig mellan barn och vuxna (León-Velarde *et al*. 2005).

Asiatiska populationer

Tibetaners och sherpas historia
Tibetaner är en folkgrupp som härstammar från den tibetanska platån i Autonoma regionen Tibet, ett område som ligger i västra Kina vid bergskedjan Himalaya. Tibetaner är nära släkt med den etniska gruppen sherpas som också bor på hög altitud vid Himalaya men till skillnad från tibetaner så bor de flesta i Nepal. En genetisk studie av Jeong *et al.* (2014) visar att tibetaners ursprung är en blandning av sherpas och han-kinesers förfäder. De flesta studier som undersöker höghöjdsanpassningar har gjorts på tibetaner men mycket av det som hittas hos dem bör också gälla för sherpas.

Det finns 5600–5900 år gamla permanenta bosättningar på tibetanska platån men det finns också tidigare men mer tillfälliga spår av människor (Aldenderfer 2011) vilket innebär att människor länge funnits i detta område och att det är möjligt att genetiska anpassningar skett. Gensekvensering med både kromosomalt och mitokondriellt DNA från individer från olika tidsperioder (från 3150–2400, 2400–1850 och 1750–1250 år sedan) som levt på den tibetanska platån har visat att nutidens tibetaner och sherpas är nära släkt med dessa individer (Jeong *et al*. 2016). Detta är en nödvändighet för att de moderna tibetanska och sherpapopulationerna ska ha kunnat utveckla genetiska anpassningar till att leva på hög höjd.

Tibetanska Anpassningar
Tibetaner och Han-kineser är nära besläktade grupper men medan tibetaner länge levt på hög höjd och visar tecken på anpassningar har han-kineser inte levt på hög höjd och visar inga tecken på anpassningar till att leva på hög höjd. På grund av att de är närbesläktade men visat skillnader för höghöjdsanpassningar så jämför man ofta dessa två grupper för att kunna hitta just de genetiska skillnader som uppstått på grund av höghöjdsanpassning och minimera inverkan av andra faktorer.

På hög altitud har Tibetaner mindre problem vid förlossningar än han-kineser (Miller *et al*. 2008), de nyfödda väger mer och dödligheten hos nyfödda är lägre än för Han-kineser. En möjlig förklaring till detta är den hypoxi som både mödrarna och barnen drabbas av på grund av det lägre syretryck de utsätts för på hög altitud (Moore *et al*. 2001). Barndödlighet bör vara under starkt selektionstryck och det är ett tecken på någon form av genetisk anpassning har skett hos tibetaner, hittills har dock inga direkta kopplingar mellan barnadödlighet och de gener som undersökts hittats.

Mycket färre tibetaner lider av kronisk höjdsjuka jämfört med både individer från låg altitud som flyttat till hög altitud och andra populationer med högaltitudsanpassning. Bara 1,21% av Tibetaner som lever på hög altitud drabbas av CMS jämfört med 5,57% av kontrollgruppen bestående av Han-kineser (Wu 2005). En fysiologisk förklaring till att tibetaner drabbas mindre av CMS skulle kunna vara för att tibetaner har lägre mängd hemoglobin i blodet (Beall *et al*.

2010). Detta är en tydlig fördel och flera av de gener som hittats har gett effekter i hemoglobinnivå.

Altiplano, Sydamerika

Altiplanos populationers historia
Ursprungspopulationen som levt på hög altitud i Sydamerika består främst av två etniska grupper, quechua och aymara. Dessa grupper är närbesläktade och har beblandats tillräckligt mycket för att de ska kunna anses vara samma genpool (Gayà-vidal *et al.* 2010), de lever även i liknande miljöer och med liknande livsstilar (Rupert & Hochachka 2001). Beblandningen med populationer från låg altitud är möjligtvis högre än förväntat på grund av två anledningar, för det första fördelades tillfångatagna fiender under Inkatiden inom riket som till stor del låg på hög altitud och för det andra har en beblandning på senare tid skett med européer. För aymara är 8% av det genetiska materialet från européer medan det för quechua är 25%.

Altiplano, den andiska platån i Sydamerika har varit bebodd i ca 11000-12000 år (Beall 2014; Rupert & Hochachka 2001). Carnese *et al.* (2010) har visat att det finns en kontinuitet mellan populationer under de senaste 1000 åren och det tyder på att dagens populationer är besläktade med de som tidigare levt på hög altitud på Altiplano och bör därför ha genetiska anpassningar till hög altitud.

Sydamerikanska anpassningar
En stor bröstkorg som tillåter att större mängd luft andas in anses vara en anpassning till hög höjd som utvecklats hos de högaltitudsanpassade populationerna från Sydamerika, dock har det visats att bröstkorgsmått har relativt låg ärftlighet (Rupert & Hochachka 2001).

Det finns tydliga skillnader mellan sydamerikanerna och tibetanerna som lever på hög höjd. Jämfört med tibetaner är kronisk höjdsjuka mer vanligt hos sydamerikaner, sydamerikaner har en lägre andningsfrekvens under vila, lägre känslighet och förändring i andning vid ökad hypoxi, lägre nivåer av kväveoxid, högre nivåer av hemoglobin, lägre syremättnad av hemoglobin och högre lungartärtryck (Beall 2014).

Etiopiska höglandet, Afrika

Etiopiska höglandets populationers historia
Många av de äldsta människofynden är från Etiopien, det betyder att människor länge funnits i närheten av detta höghöjdsområde och därför bör ha haft lång tid på sig att utveckla en lokal anpassning för att klara av att leva på hög höjd i det etiopiska höglandet. Tydliga bevis på bosättning dyker dock upp relativt sent, bevis finns för att människor levde över 2500 m ö.h. för 5000 år sedan i norra Etiopien (Aldenderfer 2003).

Främst två etniska grupper bor idag i det etiopiska höglandet, amharerna och oromoerna. Amharerna anses vara ättlingar till tidiga populationer som levt på hög höjd i området. Av oromoerna bor endast en liten del av populationen på hög höjd och tros bara ha gjort det sedan 500 år tillbaka, resterande del av oromoerna bor på låg höjd. Alkorta-Aranburu och medförfattare (2013) har visat att Amharerna och oromoerna är nära besläktade folkgrupper vilket gör det lämpligt att jämföra om det finns genetiska skillnader mellan dessa grupper då det är troligt att om dessa finns så skulle de kunna bero på anpassningar till hög altitud. Den genvarianter som finns hos amharerna är då som bör ge ett övertag på hög altitud på grund av att selektion har haft tid att påverka dem (Beall 2014).

Etiopiers anpassningar

Skillnad i syremättnad i hemoglobin mellan individer på hög altitud och låg altitud gör att man kan visa hur mycket en population påverkas av den lägre syrehalten på hög altitud. Alkorta-Aranburu *et al.* (2012) visade att syremättnad hos amhara på hög altitud var 5,6% lägre än hos amhara på låg altitud, medan oromoerna på hög altitud har 10,5% lägre syremättnad än oromo på låg altitud. För puls och beräknad arteriell syremängd fanns inga skillnader mellan olika altituder eller mellan amhara och oromo. Detta är ett tecken på att en anpassning till att leva på hög höjd har skett hos amharer. En annan studie gjordes av Beall *et al*. (2002), där individer tillhörande amhara jämfördes med etiopiska migranter som bodde i Cleveland, USA. Denna studie visade ingen skillnad hos hemoglobinnivåerna mellan dessa grupper och en väldigt liten skillnad i syremättnad (95,3 ± 0,2% hos högaltituds amharer jämfört med 96,7 ± 0,2% hos kontrollgruppen). Då det normala svaret till hög altitud hos icke-anpassade individer är en förhöjd hemoglobinnivå på hög altitud så tyder det på en anpassning hos amharer som gör att syremättnaden i hemoglobinet inte påverkas lika starkt av den lägre syrehalten i luften och därför inte kräver högre nivåer av hemoglobin. Detta skulle kunna vara fördelaktigt på grund av den koppling som finns mellan hög hemoglobinhalt i blodet och kronisk höjdsjuka.

Gener kopplade till högaltitudsanpassning

Genetiska studier har främst gjorts på tibetaner men på senare år har även studier på sydamerikaner och etiopier gjorts. Äldre studier har använt exomsekvensering eller microarrays medan nyare studier oftast sekvenserar hela genomet på grund av att sekvensering blivit billigare att utföra och ger mer detaljerade och starkare resultat (Udpa *et al*. 2014). Sekvensering tillåter att man kan jämföra olika områden inom genomet mot varandra för att hitta områden som varit utsatta för positiv selektion, t.ex. områden med starkt LD (linkage disequilibrium) som innebär att fördelningen av alleler skiljer sig från den neutrala slumpmässiga fördelning som man förväntar sig.

Tibetaner

Genen med starkast signal av selektion hos tibetaner är EPAS1 (Endothelial PAS domain protein 1) (Beall *et al.* 2010; Simonson 2010; Yi *et al.* 2010; Wang 2011) som kodar för transkriptionsfaktorn HIF2α. Den variant av denna gen som bärs av majoriteten av tibetanerna är 78% vanligare hos tibetaner än hos deras närbesläktade grupp han-kineser vilket är den

snabbaste kända förändringen i genfrekvens som skett för en mänsklig gen eftersom den bara skett på ca 6000 år (Yi *et al.* 2010). Beall *et al.* (2010) hittade 8 SNPs (single nucleotide polymorphisms) 366 bp till 235 kb nedströms från EPAS1, med LD som sträcker sig in i EPAS1 som visade signaler av selektion och kunde visa att två SNPs, rs4953354 och rs13419896 är starkt korrelerade till lägre hemoglobinnivåer hos tibetaner. Dessa två funna SNPs är därför starkt länkade till den funktionella mutation som skett hos EPAS1 som inte ännu kunnat bestämmas.

Den EPAS1-variant som tibetaner bär på har visat sig komma från hybridisering med Denisovan-människor (Huerta-Sánchez *et al*. 2014). Relativt lite är känt om Denisovan-människor, de upptäcktes genom sekvensering av vad man trodde var ett fingerben och en tand från neandertalare (Reich *et al*. 2010). DNA från Denisovan-människor har hittats hos Melanesier, australienska ursprungsinvånare, östasiater och amerikanska ursprungsinvånare (Malaspinas *et al*. 2016; Qin & Stoneking 2015; Reich *et al*. 2010; Skoglund & Jakobsson 2011). EPAS1 varianten har bara hittats hos tibetaner och till väldigt liten del hos Han-kineser och inte hos andra populationer med DNA från Denisovan-människor (Huerta-Sánchez *et al*. 2014).
Hos tibetaner har man funnit två gener utöver EPAS1 som är signifikant kopplat till lägre hemoglobinnivåer, EGLN1 (Egl nine homolog 1) och PPARA (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha) (Simonson *et al.* 2010). EGLN1 kodar för syresensorn PHD2 som markerar HIF1α för nedbrytning. Simonson *et al*. (2010) hittade även åtta andra gener som visar tecken på att ha blivit påverkade av selektion: CYP2E1 (Cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1), EDNRA (Endothelin receptor type A), ANGPTL4 (Angiopoietin-like 4), CAMK2D (Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II delta), HMOX2 (Heme oxygenase (decycling) 2), CYP17A1 (Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1), PTEN (Phosphatase and tensin homolog), HIF1AN (Hypoxia-inducible factor 1-alpha inhibitor. Av de gener de hittat är EGLN1, PPARA, HIF1AN, PTEN, EPAS1, EDNRA och ANGPTL4 associerade med HIFs, 7 av 11 av de gener som de hittat att utsatts för positiv selektion hos tibetaner är alltså associerade till HIFs.

Den faktiska skillnaden i hemoglobinnivå från EPAS1-varianten som är vanligast hos tibetaner är 0,8 g/dL mer hos homozygoter jämfört med heterozygoter (Beall *et al.* 2010). Varje ytterligare kopia av högaltitudshaplotypen för EGLN1 och PPARA ger en hemoglobinskillnad av 1,7 g/dL (Simonson *et al.* 2010).

Sydamerikaner

En studie av 5500-8500 år gammalt DNA från människofynd i Perus högaltitudsområden visade att en viss SNP (rs1769792) i genen EGLN1 har minskat signifikant i frekvens, och att en SNP i genen NOS3 (rs1799983) har ökat signifikant i frekvens hos moderna quechua- och aymarapopulationer. Dessa förändringar tros vara för att bättre klara att leva på hög altitud då dessa förändringar inte ses hos populationer på låg altitud. Det visar på en viss likhet med tibetaner eftersom EGLN1 har varit under positiv selektion hos tibetaner, däremot finns det hittills inga tecken på att NOS3 varit det hos tibetaner (Fehren-Schmitz & Georges 2016).

Etiopier

I en studie av Alkorta-Aranburu *et al.* (2012) hittades hos den etniska gruppen amhara en SNP (rs10803083) på kromosom 1 som var signifikant associerad med variation i hemoglobinnivå. Sex andra SNPs som har starkt LD med rs10803083 hittades också men inga kända gener finns inom 600kb från dessa SNPs. De närmaste generna till dessa SNPs PLD5 (phospholipase D family member 5) och CEP170 (centrosomal protein 170 kDa) är inte sannolika kandidater för att påverka variation i hemoglobinnivåer. Rs10803083 påverkar hemoglobinnivån med ~0,83g/dL, vilket ungefär är lika stor påverkan som EPAS1 har hos tibetaner. En annan intressant SNP, även om det inte kunde påvisas att den gav en signifikant skillnad, som hittades i denna studie var rs2899662 i genen RORA (hypoxia-candidate gene retenoid-related orphan receptor alpha) (Alkorta-Aranburu *et al.* 2012) som kodar för ett protein som spelar en viktig roll för cellens svar på hypoxi genom att inducera transkriptionell aktivitet av HIF-1α (Kim *et al*. 2008). Några andra möjliga gener som hittades i samma studie var SLC30A9 (solute carrier family 30 member 9) (SLC30A9), COL6AI (collagen type VI alpha 1) och HGF (hepatocyte growth factor) (Alkorta-Aranburu *et al.* 2012). De EPAS1 och EGLN1 SNPs som ger upphov till variationer till hemoglobinnivåer hos tibetaner är inte kopplade till variation i hemoglobinnivåer hos amhara eller oromoerna. Andra närliggande SNPs undersöktes också utan att en association kunde hittas. (Alkorta-Aranburu *et al.* 2012).

En studie av Scheinfeldt *et al*. (2012) hittade fyra gener som varit under selektion hos etiopier på hög altitud. Dessa fyra gener var CBARA1(calcium-binding atopy-related autoantigen 1), VAV3(Guanine nucleotide exchange factor VAV3), ARNT2(Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2) and THRB (Thyroid hormone receptor beta), av dessa är ARNT2 och THRB associerade med HIFs. Udpa *et al*. (2014) hittade tre andra gener som varit under selektion hos etiopier på hög altitud. De tre gener de hittade var CIC (capicua transcriptional repressor), LIPE (Hormone-sensitive lipase) och PAFAH1B3 (Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit gamma). Avaktivering (eng. gene knock down) av ortologer till dessa tre gener hos *Drosophilla* (bananflugor) ökade överlevnaden under förhållanden med syrebrist vilket tyder på att de är kopplade till en anpassning till hög altitud.

Största skillnaden i allelfrekvens mellan amhara och oromoerna är 40% (Alkorta-Aranburu *et al.* 2012) vilket är ganska stort och tydligt signifikant. Dock är skillnaden mycket mindre än skillnaden på 78% för EPAS1 som finns mellan tibetaner och han-kineser (Yi *et al.* 2010). Detta är ett möjligt tecken på att selektionstrycket är mindre för etiopier än för tibetaner, men skulle också kunna bero på skillnader i hur länge de olika grupperna bott på hög höjd.

HIFs

Flera av de områden som utsatts för selektion är gener eller områden nära gener som är kopplade till HIFs (hypoxia inducable factors), vilket är transkriptionsfaktorer som reagerar på den lägre syremängd i cellen som sker under hypoxi (Beall 2010). HIFs fungerar i heterodimeriska komplex mellan två subenheter, en av de syrgaskänsliga HIF1α, HIF2α eller HIF3α tillsammans med subenheten HIF1β. Vid hypoxi ökas mängden HIFs och deras transkriptionella aktivitet

ökar (Keith *et al.* 2012). HIF1α är vanlig i hela kroppen medan HIF2α främst uttrycks och är vanligare än HIF1α i blodkärl (Tian *et al.* 1997).

HIFs funktioner har också effekter på vissa typer av cancertumörer, mycket av forskningen som är gjord undersöker därför dem ur detta perspektiv (Keith *et al.* 2012). Detta har lett till frågan om alternativa varianter av dessa leder till andra risknivåer för cancer. I en studie av Lanikova *et al.* (2017) kunde de visa att risken för att drabbas för lungcancer var dubbelt så hög för tibetanska individer som bar på den högaltitudsanpassade varianten av EGLN1 jämfört med de från en kontrollgrupp. Studien undersökte också varianten av EPAS1 som är vanlig hos tibetaner men där hittades inget samband.

Diskussion

Hur väl anpassad en population är till att leva på hög altitud är troligen kopplat till hur länge populationen levt på hög altitud (Beall 2014; Wu 2005). Oväntat nog framstår tibetanerna som levt kortare (5600-5900 år) på hög altitud jämfört med sydamerikanerna (11000-12000 år) vara bättre anpassade till att leva på hög altitud. Det finns flera möjliga förklaringar till varför tibetaner kan ha anpassat sig bättre under en kortare period, slumpmässiga processer som exempelvis genetisk drift är en klar faktor när endast två enstaka fall av anpassning undersöks (Beall 2014). Det är också troligt att sydamerikanernas förmåga att anpassa sig är begränsad av deras mindre genetiska variation eftersom genetisk variation krävs för att de ska kunna selekteras för en viss genetisk variant som ger en fördel, speciellt eftersom de tidsperioder som är aktuella inte är långa nog för att det ska vara troligt att de uppstår som nya mutationer (Beall 2014). Anpassningen hos sydamerikaner kan också ha gått långsammare på grund av att Altiplano är mer lättillgänglig än den tibetanska platån och mer genflöde skett med populationer på låg altitud hos den sydamerikanska populationen jämfört med den tibetanska. En annan förklaring är att den speciella genen EPAS1 som har störst tecken av selektion hos tibetaner haft mycket längre tid att utvecklas och anpassas till hög altitud på grund av att den kommer från denisovamänniskor, väldigt lite är känt om var och hur denisovamänniskor levde och det är därför möjligt att de levt på hög altitud under en mycket längre tid än vad både tibetaner och sydamerikaner levt på hög altitud.

Det är tydligt att de tibetanska, sydamerikanska och etiopiska högaltitudspopulationerna inte har utvecklat samma svar för att klara att leva på hög altitud, de fenotypiska skillnaderna är stora men de genotypiska skillnaderna är ännu större. Det är anmärkningsvärt att endast en gen, EGLN1 tycks has varit under positiv selektion hos fler än en population (tibetaner och sydamerikaner) medan alla andra är unika för de olika populationerna. Betydelsen av denna variation är intressant men också mycket svår att tolka eftersom denna sorts lokala anpassningar är så ovanliga hos människor. Svaret kommer förmodligen behöva sökas genom studier på andra djur, vilket det finns goda möjligheter för eftersom andra djur än människan lever i samma högaltitudsområden som människan och därför bör ha påverkats på liknande sätt. Även om det finns stora skillnader mellan de olika populationerna finns det vissa likheter, det är andningen, hemoglobinnivåer och syreupptag som tydligt har påverkats. Många av de gener som varit under

selektion och även de med starkast signal som EPAS1 och EGLN1 är associerade med HIFs, ett tydligt tecken på att dessa transkriptionsfaktorer kan kopplas samman med genetisk anpassning till hög altitud hos människor. Bilden som framstår från de olika genetiska studierna från de tre olika populationerna är tydligt att en konvergent evolution sker där det normala svaret på syrebrist, ökad erytropoes, har blivit avtrubbat och förändringar har skett i hur HIFs fungerar och regleras i cellen. Det framstår också att denna utveckling inte är begränsad till att bara kunna ske på ett sätt, många gener är involverade i ett väldigt komplext system och anpassningar kan tydligt göras i många olika delar av detta system för att uppnå liknande slutresultat.

Det är möjligt att interaktioner mellan gener och samfaktorer från miljön påverkar hur anpassningar av cellens syreupptag utvecklats. Järntillskott bidrar till ökad nedbrytning av HIFα subenheter under tillfälliga vistelser på hög altitud och högre halter i dricksvatten eller föda hos de högaltitudsanpassade populationerna skulle teoretiskt kunna ge en liknande effekt (Beall 2014; Smith *et al.* 2009). Även andra ämnen än järn kan ge effekter som är relevanta, t.ex ökar kobolt erytropoes (Jefferson *et al*. 2002)

Många gener som är involverade i högaltitudsanpassning har hittats men det behövs detaljerad kunskap om hur dessa gener fungerar och interagerar. Det finns ett starkt fokus på gener kopplade till sjukdomar inom mycket av forskningen på gener, anpassning till hög altitud hos människor är tydligt inget undantag utan ett tydligt exempel på hur sjukdomar driver forskningen. Kanske gör detta fokus att vissa genetiska förändringar inte upptäcks? På de gener som visats ha väldigt stora effekter och starka tecken på selektion som EPAS1 och EGLN1 är det också viktigt att hitta de mutationer som ger de funktionella förändringarna eftersom detta ännu inte gjorts. Ett sätt att få en ökad förståelse för vissa gener är att jämföra med djurstudier som Udpa *et al*. (2014) gjort för flera gener. Det behöver också göras mer upprepade studier som kan bekräfta vilka gener som visar tecken på selektion eftersom många studier, med undantag av EPAS1 och EGLN1 hos tibetaner, hittar helt olika gener och olika starka tecken på selektion. Denna skillnad mellan studier beror på varierande metoder både i insamlandet av data och analys och det är därför viktigt med studier som kan knyta samman de resultat som tidigare forskning gett. Många av studierna är begränsade av att de undersökt för få individer eller att individerna bara kommer från ett begränsat område inom det högaltitudsområde de undersöker. Äldre studier är begränsade av att helgenomssekvensering inte användes, speciellt eftersom flera nyare studier hittar de starkaste signalerna av selektion utanför genkodande områden.

Det är rimligt att anta att lokal anpassning till hög altitud kan ha lett till missanpassning till att leva på låg altitud, för annars borde de återfinnas i högre grad hos omgivande lågaltitudspopulationer. Hittills har inte denna sorts missanpassningar undersökts i någon större skala men det finns tecken på att detta skett. Ett exempel är en studie av Beall *et al*. (2002) där högaltitudsanpassade etiopiska individer hade något lägre syremättnad på låg altitud än de som inte var högaltitudsanpassade. Ett annat exempel på en möjlig trade-off och kanske ett tecken på att det finns mer att hitta är studien av Lanikova *et al.* (2017) där tibetaner med den genvariant av EGLN1 som varit under selektion hos tibetaner visar korrelation med en högre risk för lungcancer.

Att förstå den genetiska variation och de fysiologiska skillnader som finns hos människor är viktigt för att bra och individuellt anpassad sjukvård ska kunna finnas. Skillnader mellan olika populationer av människor innebär att olika populationer i vissa fall behöver olika behandlingar eller olika mediciner. Att gensekvensering och forskning fokuserar på populationer från olika populationer från hela jorden är viktigt för att förstå hela den variation som finns och inte bara en viss del av den, det är möjligt att det finns många exempel på lokala genetiska anpassningar hos människor men för att hitta och förstå dessa måste undersökningar ske på många olika populationer istället för att samma populationer undersöks om och om igen.
En ökad kunskap om de historier som de populationer som levt på hög höjd haft kan hjälpa till att förstå vilka situationer som tillåter genetiska lokala anpassningar hos människor. Det är också väldigt viktigt för att förstå hur lång tid som krävs för att genetiska anpassningar ska uppstå och hur fort de sprider sig i människopopulationer. För att uppnå detta är det viktigt att hitta och skydda de arkeologiska fynd som kan upplysa oss om deras historia. Moderna tekniker för att utvinna DNA gör det också möjligt att sekvensera individer som levde för tusentals år sedan när fynd hittas vilket skulle kunna ge en väldigt detaljerad bild av hur anpassningar till hög altitud har skett. DNA från arkeologiska fynd kan också användas för att fastställa släktskap mellan populationer som lever på en plats nu jämfört med de som levt där tidigare som Jeong *et al*. (2016) gjort, detta borde upprepas för nya fynd och för andra populationer än tibetaner.
Ökad migration och globalisering bryter ner gamla populationsstrukturer och genetiska mönster, i framtiden kan det därför bli svårt att studera lokala anpassningar hos människopopulationer (Beall 2014). Det är därför viktigt att så snabbt som möjligt samla mer data som kan användas, kanske borde ett större fokus finnas på datainsamling medan det ännu finns tid att hitta strukturer som är så pass tydliga att man kan påvisa selektion och lokala anpassningar.

Tack

Tack till Elisabeth Bolund för handledning under skrivandet och tack till Miranda Berg, Olle Henriksson, Frida Alexanderson och Anna Rosling för att de läst arbetet och gett hjälpsamma kommentarer.

Referenser

Aldenderfer MS. 2003. Moving up in the world: archaeologists seek to understand how and when people came to occupy the Andean and Tibetan plateaus. American Scientist **91**: 542-549.

Aldenderfer MS. 2011. Peopling the Tibetan Plateau: Insights from Archaeology. High altitude medicine & biology **12**: 141-147.

Alkorta-Aranburu G. Beall CM, Witonsky DB, Gembremedhin A, Pritchard JK, Di Rienzo A. 2013. The genetic architecture of adaptations to high altitude in Ethiopia. PLoS Genetics doi 10.1371/journal.pgen.1003110

Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, Gembremedhin A, Strohl. 2002. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. PNAS **99**: 17215-17218.

Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, Li C, Li JC, Liang Y, McCormack M, Montgomery HE, Pan H, Robbins PA, Shianna KV, Tam SC, Tsering N, Veeramah KR, Wang W, Wangdui P, Weale ME, Xu Y, Xu Z, Yang L, Zaman MJ, Zeng Changqing, Zhang L, Zhang X, Zhaxi P, Z YT. 2010. Natural selection on EPAS1 (*HIF2α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. PNAS **107**: 11459-11464.

Beall CM. 2014. Adaptation to High Altitude: Phenotypes and Genotypes. Annual review of anthropology **43**: 251-272.

Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderplog T, Schaffner SF, Drake JA, Rhodes M, Reich DE, Hirschhorn JN. 2004. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. American journal of human genetics **74**: 1111-1120.

Buckley MT, Racimo F, Allentoft ME, Jensen MK, Jonsson A, Huang H, Hormozdiari F, Sikora M, Marnetto D, Eskin E, Jørgensen, ME, Grarup N, Pedersen O, Hansen T, Kraft P, Willerslev E, Nielsen R. 2017. Selection in Europeans on Fatty Acid Desaturases Associated with Dietary Changes. Molecular Biology and Evolution doi 10.1093/molbev/msx103

Carnese FR, Mendisco F, Keyser C, Dejean CB, Dugojon JM, Bravi CM, Ludes B, Crubézy E. 2010. Paleogenetical study of pre-Columbian samples from Pampa Grande (Salta, Argentina). American journal of physical anthropology **141**: 452-462

Fehren-Schmitz L, Georges L. 2016. Ancient DNA reveals selection acting on genes associated with hypoxia response in pre-Columbian Peruvian Highlanders in the last 8500 years. Scientific Reports **6**: 23485

Gayà-vidal M, Dugoujon JM, Esteban E, Athanasiadis G, Rodríguez A, Villena M, Vasquez R, Moral P. 2010. Autosomal and X chromosome Alu insertions in Bolivian Aymaras and Quechuas: two languages and one genetic pool. American journal of human biology **22**: 154-162

Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, Liany Y, Yi X, He M, Somel M, Ni P, Wang B, Ou X, Huasang, Luosang J, Cuo ZXP, Li K, Gao G, Yin Y, Wang W, Zhang X, Xu X, Yang H, Li Y, Wang J, Wang J, Nielsen R. 2014. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. Nature **512**: 194-197.

Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Pando J, Tapia R, Swenson ER, Prchal J, Schreiner GF, Schoene RB, Hurtado A, Johnson RJ. 2002. Excessive erythrocytosis, Chronic Mountain Sickness, and serum cobalt levels. Lancet **359**: 407-408

Jensen GM & Moore LG. 1997. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? American journal of public health **87**: 1003-1007.

Jeong C, Alkorta-Aranburu G, Basnyat B, Neupane M, Witonsky DB, Pritchard JK, Beall CM, Di Rienzo A. 2014. Admixture facilitates genetic adaptations to high altitude in Tibet. Nature communications **5**: 3281

Jeong C, Ozga AT, Witonsky DB, Malmström H, Edlund H, Hofman CA, Wagan RW, Jakobsson M, Lewis CM, Aldenderfer MS, Di Rienzo A, Warinner C. 2016. Long-term genetic stability and a high-altitude East Asian origin for the peoples of the high valleys of the Himalayan arc. PNAS **113**: 7485-7490

Jiang C, Chen J, Liu F, Luo Y, Xu G, Shen HY, Gao Y, Gao W. 2014. Chronic mountain sickness in Chinese Han males who migrated to the Qinghai-Tibetan plateau: application and evaluation of diagnostic criteria for chronic mountain sickness. BMC Public Health **14**: 701.

Keith B, Johnson RS, Celeste Simon M. 2012. HIF1α and HIF2α: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. Nature Reviews Cancer **12**: 9-22

Kim EJ, Yoo YG, Yang WK, Lim YS, Na TY, Lee IK, Lee MO. 2008. Transcriptional Activation of HIF-1 by RORα and its Role in Hypoxia Signaling. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology **28**: 1796-1802.

Lanikova L, Reading NS, Hu H, Tashi T, Burjaniova T, Shestakova A, Siwakoti B, Kumar B, Pun CB, Sapkota A, Abdelaziz S, Feng BJ, Huff CD, Hashibe M, Prchal JT. 2017. Evolutionary selected Tibetan variants of HIF pathway and risk of lung cancer. Oncotarget **8**: 11739-11747.

León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G. 2005. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Altitude Medicine & Biology **6**: 147-157.

Liu JJ, Liu Y, Li L, Wang Z, Liu SS, Li SZ, Cao TS. 2016. Effects of race and sex on cerebral hemodynamics, oxygen delivery and blood flow distribution in response to high altitude. Scientific reports. doi 10.1038/srep30500.

Malaspinas AS, Westaway MC, Muller C, Sousa VC, Lao O, Alves I, Bergström A, Athanasiadis G, Cheng JY, Crawford JE, Heupink TH, Macholdt E, Peischl S, Rasmussen S, Schiffels S, Subramanian S, Wright JL, Albrechtsen A, Barbieri C[1], Dupanloup I, Eriksson A, Margaryan A, Moltke I, Pugach I, Korneliussen TS, Levkivskyi IP, Moreno-Mayar JV, Ni S, Racimo F, Sikora M, Xue Y, Aghakhanian FA, Brucato N, Brunak S, Campos PF, Clark W, Ellingvåg S, Fourmile G, Gerbault P, Injie D, Koki G, Leavesley M, Logan B, Lynch A, Matisoo-Smith EA, McAllister PJ, Mentzer AJ, Metspalu M, Migliano AB, Murgha L, Phipps ME, Pomat W, Reynolds D, Ricaut FX, Siba P, Thomas MG, Wales T, Wall CM, Oppenheimer SJ, Tyler-Smith C, Durbin R, Dortch J, Manica A, Schierup MH, Foley RA, Lahr MM, Bowern C, Wall JD, Mailund T, Stoneking M, Nielsen R, Sandhu MS, Excoffier L, Lambert DM, Willerslev E. 2016. A genomic history of Aboriginal Australia. Nature, doi 10.1038/nature18299.

Miller SS, Tudor C, Thorsten V, Nyima, Sonam, Droyoung, Wright L, Varner M. 2008. Comparison of maternal and newborn outcomes of Tibetan and Han Chinese delivering in Lhasa, Tibet. The journal of obstetrics and gynaecology research **34**: 986-993.

Moore LG, Young D, McCullough RE, Droma T, Zamudio S. 2001. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude. American journal of human biology **13**: 635-644.

Penaloza D & Arias-Stella J. 2007. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation **115**: 1132-1146

Qin P, Stoneking M. 2015 Denisovan Ancestry in East Eurasian and Native American Populations. Molecular Biology and Evolution **32**: 2665-2674.

Reich D, Green RE, Kircher M, Krause J, Patterson N, Durand EY, Viola B, Briggs AW, Stenzel U, Johnson PLF, Maricic T, Good JM, Marques-Bonet T, Alkan C, Fu Q, Mallick S, Li H,

Meyer M, Eichler EE, Stoneking M, Richards M, Talamo S, Shunkov MV, Derevianko AP, Hublin JJ, Kelson J, Slatkin M, Pääbo S. 2010. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. Nature **468**: 1053-1060.

Rupert JL & Hochachka PW. 2001. The Evidence for Hereditary Factors Contributing to High Altitude Adaptation in Andean Natives: A Review. High altitude medicine & biology **2**: 235-256

Rupert JL & Hochachka PW. 2001. Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes. Journal of experimental biology **204**: 3151-3160.

Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, Lambert C, Jarvis JP, Abate D, Belay G, Tishkoff SA. 2012. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. Genome biology. Doi 10.1186/gb-2012-13-1-r1.

Schlebusch CM, Lewis Jr CM, Vahter M, Engström K, Tito RY, Obregón-Tito DH, Polo SI, Medina ÁC, Brutsaert TD, Concha G, Jakobsson M, Broberg K. 2013. Possible Positive Selection for an Arsenic-Protective Haplotype in Humans. Environmental health perspectives **121**: 53-58.

Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, Bai Z, Lorenzo FR, Xing J, Jorde LB, Prchal JT, Ge R. 2010. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. Science **329**: 72-75.

Skoglund P, Jakobsson M. 2011. Archaic human ancestry in East Asia. PNAS **108**: 18301-18306.

Smith TG, Talbot NP, Privat C, Rivera-Ch M, Nickol AH, Ratcliffe PJ, Dorrington KL, León-Velarde F, Robbins PA. 2009. Effects of Iron Supplementation and Depletion on Hypoxic Pulmonary HypertensionTwo Randomized Controlled Trials. Journal of the American Medical Association **302**: 1444-1450.

Tian H, McKnight SL, Russel DW. 1997. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. Genes & Development **11**:72-82.

Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, Ibrahim M, Omar SA, Lema G, Nyambo TB, Ghori J, Bumpstad S, Pritchard JK, Wray GA, Deloukas P. 2007. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nature genetics **39**: 31-40.

Udpa N, Ronen R, Zhou D, Liang J, Stobdan T, Appenzeller O, Yin Y, Du Y, Guo L, Cao R, Wang Y, Jin X, Huang C, Jia W, Cao D, Guo G, Claydon VE, Hainsworth R, Gamboa JL, Zibenigus M, Zenebe G, Xue J, Liu S, Frazer KA, Li Y, Bafna V, Haddad GG. 2014. Whole genome sequencing of Ethiopian highlanders reveals conserved hypoxia tolerance genes. Genome Biology doi: 10.1186/gb-2014-15-2-r36.

Wang B. 2011. On the origin of Tibetans and their genetic basis in adapting high-altitude environments. PloS one. Doi 10.1371/journal.pone.0017002.

Wu T. 2005. Chronic mountain sickness on the Qinghai-Tibetan plateau. Chinese Medical Journal **118**: 161-168

Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZXP, Pool JE, Xu X, Jiang H, Vinckenbosch N, Korneliussen TS, Zheng H, Liu T, He W, Li K, Luo R, Nie X, Wu H, Zhao M, Cao H, Zou J, Shan Y, Li S, Yang Q, Asan, Ni P, Tian G, Xu J, Liu X, Jiang T, Wu R, Zhou G, Tang M, Qin

J, Wang T, Feng S, Li G, Huasang, Luosang J, Wang W, Chen F, Wang Y, Zhng X, Li Z, Bianba Z, Yang G, Wang X, Tang S, Gao G, Chen Y, Luo Z, Gusang L, Cao Z, Zhang Q, Ouyang W, Ren X, Liang H, Zheng H, Huang Y, Li J, Bolund L, Kristiansen K, Li Y, Zhang Y, Zhang X, Li R, Li S, Yang H, Nielsen R, Wang J, Wang J. 2010. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. Science **329**: 75-78.

[Evolutionära anpassningar till hög altitud hos människor]: etisk bilaga

Jonathan Haars

Självständigt arbete i biologi 2016

Inledning

Undersökningar av evolutionära anpassningar hos människor kräver gensekvensering och jämförelser mellan olika människopopulationer. Då forskningen går ut på att upptäcka orsaken till specifika skillnader mellan olika etniska grupper måste man tänka på att data också kan användas för att leta efter andra skillnader mellan populationerna och att denna information kan missbrukas. De grupper som jämförs lever ofta nära varandra och kan ha komplicerade relationer mellan varandra så som den i detta område viktiga gruppen tibetaner som är en minoritet inom Folkrepubliken Kina och jämförs med majoritetsgruppen Han-kineser. Med tanke på dessa problem, är det rimligt och etiskt hållbart att göra genetiska studier på enskilda etniska grupper på detta sätt?

Individens perspektiv

Genetiska studier är väldigt speciella då den information man får från dem kan avslöja mycket personlig information om individer som inte är med i den aktuella studien. Även om de som med tycks ge sitt samtycke ger genetiska studier information om dem som är besläktade med individen. På individnivå skulle detta kunna anses kränka den personliga integriteten och i framtiden kanske denna information kan komma att påverka individen negativt t.ex. om försäkringsbolag vet vilka genetiska riskfaktorer man har. Dessa problem minimeras på grund av att i stort sett all information som kan koppla individer med specifika gensekvenser tas bort och inte ens är känd för forskarna.

Skillnader mellan människopopulationer

Studier på människopopulationer med lokala genetiska anpassningar ger en unik möjlighet att förstå hur evolution påverkar människor och vilka skillnader som finns mellan olika människopopulationer. Dessa studier kräver mycket genetisk data och studier på hela genomet, frågeställningen om anpassning till hög höjd genetisk skiljer sig mellan olika grupper är inte känslig men informationen som samlas skulle också kunna användas för att jämföra andra saker som anses mer känsligt som t.ex. intelligens och underblåsa rasism. Rasism är redan vanligt och även om det finns en risk att genetiska studier används som ett vapen i rasismens hand kan de i lika stor grad användas för att bekämpa den, att begränsa forskningen bekämpar däremot inte rasism. Det faktum att de grupper som undersöks ofta är minoritetsgrupper kan också ses som problematiskt då de är mer utsatta, dock ger det också dessa grupper mycket större möjligheter att förstå sina förfaders historia och ger möjlighet till anpassad medicinering. En individuellt anpassad sjukvård och läkemedel anpassade till de skillnader som finns mellan olika människogrupper är ett viktigt ämne och information om minoritetsgrupper och framförallt om icke-europeiska grupper som de som undersöks i dessa studier skulle minska skillnader i

sjukvårdskvalitet mellan olika grupper på grund av att läkemedlens effekter främst testats på individer med europeiskt ursprung och anpassats för att fungera så bra som möjligt för dessa.

Framtiden

Allting tyder också på att genetisk information kommer bli mer och mer tillgänglig då gensekvensering blir billigare och billigare, de möjliga problemen kommer oundvikligen att behöva hanteras i framtiden medan förmågan att fullständigt förstå de viktiga skillnaderna och dra nytta av de positiva aspekterna minskas på grund av att olika folkgrupper inte är lika isolerade som tidigare och de genetiska strukturerna som krävs för dessa upptäckter börjar brytas ner.

Slutsats

De positiva effekterna av att göra genetiska studier på enskilda etniska grupper överväger de möjliga negativa effekterna på grund av att de negativa effekterna kanske ändå inte kan undvikas på grund av ökad generell genetisk kunskap och på grund av att problem som rasism och förtryck av vissa grupper redan existerar.

Forskningsetik

Källorna jag använt i det självständiga arbetet är artiklar från inom ämnet relevanta och respekterade vetenskapliga tidskrifter. Olika perspektiv har redovisats på ett rättvist sätt. Källor har angetts där de använts och jag tycker att det framgår vilka slutsatser som är mina och vilka som kommer från källorna.