

## KARDIOMETABOOLSEID HAIGUSI PÕHJUSTAVAD GEENIVÖRGUSTIKUD

Tartu Ülikooli Kliinikumi kardiokirurgia osakonna kirurgide kogutud biopanga andmete põhjal avaldati augustis juhtivas teadusajakirjas *Science* töö, kus oli uuritud 600 patsiendi geeniekspressiooni andmeid erinevates kudedes ja nende seost kardiometaboolsete haigustega [allakirjutanu on refereeritud artikli kaasautor – toim.] (1). Südame isheemiatõvega patsientidel, kes vajasisid plaanilist südameoperatsiooni, võeti lisaks vereproovidele tükid veresoonte seinast, skeletilihastest, erineva asukohaga rasvkudedest ja maksast. Enamik patsiente olid meesterahvad, diabeet oli 27%-l patsientidest, hüperlipideemia 68%-l ja kõrgvererõhktõbi 77%-l. Umbes 40%-l patsientidest oli eelnevalt olnud südamelihase infarkt.

Kudede geeniekspressiooni andmeid töödeldes leidsime, et geenidel võib olla kudedeüleseid võrgustikke, seda lisaks kudesisestele võrgustikele. Koos toimides reguleerivad need olulisi protsesse organismis, näiteks kontrollivad lipiidide sisaldust veres. Kui nende võrgustike töö on mingil moel häiritud – kas päriliku geneetilise defekti või siis keskkonnamõjutuste (äärmuslik dieet, istuv eluviis, infektsioonhaigused jms) tõttu –, siis võib see viia mitmete kudede töö häirumiseni ja krooniliste haiguste, kaasa arvatud südamehaiguste tekkeni.

Töö aluseks olid igast koeproovist võetud RNA sekveneerimise andmed ning seeläbi saadud tervikpilt geenide aktiivsusest. Lisaks uuriti patsiendi genoomi, et leida DNA variatsioone, mis on seotud kardiometaboolsete haigustega. Selle kombineerimise tulemusena leiti 8 miljonit DNA-piirkonda, mille nimetus on eQTLs (ingl *expression*

*quantitative trait loci*) ning mis mõjutavad geeniekspressiooni ja võivad mõjutada haiguste süvenemist. eQTL-i andmed ühitati siiani teada oleva kogu genoomi uurinutest (GWAS) leitud 3300 geeni variatsiooniga.

Enamik neist geenidest asetseb DNA valke mittekodeerivates piirkondades ja seetõttu on nende seost haiguste põhjustajana raske välja selgitada. Meie uus andmebaas võimaldas uurida igat väljapakutud geeni lähtuvalt sellest, millises koes ta on ekspresseeritud ja millised on tema seosed teiste geenidega ja signaalradadega.

Kasutades keerulisi algoritme, et uurida geenide vastastikuseid toimeid samas koes ja kudede vahel, saime ülevaate, mis annab enneolematu pildi komplekssetest geenivõrgustikest, mis mõjutavad kardiometaboolseid haigusi erinevates uuritud kudedes.

Selline modelleerimine andis palju intrigeerivaid ja ootamatuid tulemusi järgnevateks uuringuteks. Leidsime sadadest geenidest koosneva kudede vahelise võrgustiku, mis reguleerib pärgarterite ateroskleroosi riski. Leidsime, et vere lipiidide sisaldus on erinevate haiguste puhul reguleeritud samade geenisüsteemide poolt. See viitab, et lipiidide sisalduse kontroll uuel tasemel võiks olla ja peaks olema kesksel kohal nende haiguste ravis ja ärahoidmises.

Samuti näitasime, et suurte andmehulkade (*big data*) analüüs võib aidata kaasa uute ravimite väljatöötamisele. Viimase aja peamine sihtmärk lipiidide kontrollivas ravis on valk PCSK9 (ingl *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Siiani arvati, et geeni, millelt seda valku kodeeritakse, võib leida ainult maksas. Meie andmetest ilmnes, et see geen on oluliselt suuremal määral ekspresseeritud kõhuõõne rasvas. Samuti leidsime, et suurema

talje- ja puusaümberrõõdu suhtega inimestel on vereringes suurem PCSK9 ja LDL (ingl *low density lipoprotein*) kolesterooli sisaldus.

Tartu Ülikooli Kliinikumi kardiokirurgia osakond koos allakirjutanuga on STARNETi (Stockholm-Tartu-Reverse-Network-Engineering-Task) biopanka andmeid kogunud alates 2007. aastast. Praeguseks on kogutud andmed rohkem kui 1000 patsiendilt, refereeritud artiklis on kasutatud esimese 600 patsiendi andmeid. Kui alguses tundus kogu projekt mahult ja ambitsioonilt ulmeline, siis praegu liigub kogu meditsiiniteadus samas suunas ning on heameel, et meil õnnestus esimesena oma andmed kokku panna ja avaldada. Suurt rolli mängis New Yorgi Mount Sinai haigla soov investeerida miljoneid dollareid RNA sekveneerimiseks, lisaks on sealses genoomikakeskuses oskusteave suurte andmekogude ja geenide omavaheliste mõjutuste analüüsiks.

### TÄNUAVALDUS

Suur tänu kaasautoritele, eriti töö eestvedajale dr Carl-Eric Björkegrenile, paljudele tublidele meditsiintudengitele ja kohusetruudele õdedele TÜ Kliinikumi operatsioonitoas, tänu kellele on see teadustöö võimalikuks osutunud.

### REFEREERITUD

1. Cardiometabolic risk loci share downstream cis- and trans-gene regulation across tissues and diseases. Franzén O, Ermel R, Cohain A, et al. *Science* 2016 19;353:827–30.



**Arno Ruusalepp** – TÜ Kliinikumi kardiokirurgia osakond