

Uus teadusdoktor Sander Pajusalu

MENDELIAARSETE HAIGUSTE ÜLEGENOOMNE DIAGNOSTIKA: KROMOSOMAALSEST MIKROKIIBI ANALÜÜSIST JÄRGMISE PÕLVKONNA SEKVENEERIMISENI

13. detsembril 2017 kaitses Sander Pajusalu arstiteaduse filosoofia-doktori väitekirja „Mendeliaarsete haiguste ülegenoomne diagnostika: kromosomaalsest mikrokiibi analüüsist järgmise põlvkonna sekveneerimiseni“ (*Genome-wide diagnostics of Mendelian disorders: from chromosomal microarrays to next-generation sequencing*). Väitekirja juhendasid professor Katrin Õunap Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudist ning dotsent Tiia Reimand Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning kliinilise meditsiini instituudist. Oponeeris professor Helena Kääriäinen Soome Tervise ja Heaolu Instituudist.

Haruldaste pärilike haiguste diagnostika ja ravi keskne paradigma on täpse molekulaarse haiguspõhjuse (mutatsiooni) tuvastamine igal patsiendil. See on nii patsiendi ravi, perekonna nõustamise kui ka sünnieelse diagnostika aluseks. Kui traditsiooniliselt on geneetiliste haiguste diagnostika olnud võimalik vaid üksikute geenide kaupa, siis tänapäevane tehnoloogia võimaldab uurida kõiki enam kui 20 000 geeni korraga. Kuigi teaduses on kromosoomiuuringuteks kasutatavad mikrokiibid ja kõigi geenide järjestamist võimaldavad järgmise põlvkonna sekveneerimisanalüüsid on juba ennast hästi tõestanud, on kliinilisse kasutusse rakendamisel vaja neid meetodikaid teaduslikult analüüsida, et leida igale patsiendile parim uuringustrateegia.

Doktoritöö eesmärk oli hinnata pikkade homosügootsete alade kliinilist tähendust, analüüsida

suure geenipaneeli ehk mendelioomi sekveneerimise tulemuslikkust kliinilises diagnostikas ning lisaks kirjeldada eraldi kahe patsiendi kliinilisi ja molekulaarseid uuringuid.

Pikkade homosügootsete alade kliinilise tähenduse uurimiseks analüüsiti uuesti kromosoomikiipide andmeid 2110 patsiendil, kellele oli analüüs tehtud TÜ Kliinikumi tsütogeneetika laboris aastatel 2011–2014. Geenipaneeli sekveneerimise tulemuslikkust hinnati 501 patsiendi diagnostiliste uuringute alusel. Kõigile neile patsientidele oli aastatel 2015–2016 tehtud TÜK molekulaardiagnostika laboris 4813 geeni paneelsekveneerimine. Eraldi haigusjuhuna kirjeldatud intellektipuudega õe ja venna molekulaarse haiguspõhjuse leidmiseks ühendati kromosoomikiibi ja kogu eksoomi sekveneerimise andmed. Doktoritöö viimases osas kasutati kaasasündinud müopaatiaga poisil diagnostilise uuringuna trio-eksoomi sekveneerimist ning tuvastatud mutatsiooni molekulaarset mehhanismi selgitati RNA sekveneerimisega.

Kromosoomide homosügootsete alade uurimisel näidati, et kolmandik sellistest regioonidest on patsientidel korduvad ja seega tõenäoliselt haigust ei põhjusta. Samuti leiti, et üksikud homosügootsed alad sisaldavad harva patsiendi haigusega seostatavat geeni, ent kui selline geen tuvastatakse, on väga tõenäoline leida sealt ka geneetilise haiguse põhjus. Töö teises osas selgus, et 4813 geeni paneeli sekveneerimise tulemuslikkus on sarnane kõikide geenide ehk eksoomi analüüsiga. Uurin-



gusse kaasatud 501 patsiendist leiti kindel geneetiline haiguspõhjus 132-l (26%). Ligi pooli muutusi ei olnud varem kirjeldatud. Doktoritöö viimases osas kirjeldati maailmas teist korda *KPTN* geeni mutatsioone intellektipuude põhjusena. Teine eraldi käsitletud haigusjuht, kus lihashaigust põdeva poisi haiguspõhjuseks tuvastati uudne *MYH7* geeni defekt, laiendas *MYH7*-seoseliste lihashaiguste teadaolevat kliinilist ja geneetilist spektrit.

Uuring näitas genoomiüleste analüüsides kasu mitmete diagnostiliste stsenaariumite korral ja võimaldas hinnata erinevate geneetiliste uuringute diagnostilist efektiivsust kliinilises praktikas. Uute sekveneerimis- ja kromosoomikiipide analüüsides juurutamine rutiinsete meditsiiniuuringutena on võimaldanud oluliselt parandada mendeliaarsete haiguste diagnostikat Eestis. Uuringu tulemusi saab tulevikus kasutada erinevate haiguste kliiniliste käsitusjuhiste arendamiseks.