

2022. aasta inimgeneetikas

Neeme Tõnisson, Ana Rebane, Tõnis Org, Triin Laisk – Eesti Inimesegeneetika Ühing

2022. aastal möödus 200 aastat geneetika ja genoomika „esiisa“ Gregor Mendeli sünnist. Just Mendel ning tema eksperimendid taime- dega panid aluse geneetika kui teadussuuna sünnile. Ümmargusele sünniaastapäevale kohaselt pakkus 2022. teadusaasta samavõrd murdelisi teadusuudiseid ning -arenguid, mille kohta on esitatud alljärgnev kokkuvõte.

UUED VAKTSIINID JA RAVIMID

2022. aastal oli näha esimesi märke koroonapandeemia taandumisest ning suur roll on selles olnud tõhusate vaktsiinide laiemal kasutamisel. Uut tüüpi koroonavaktsiinide edu kiirendas mRNA-põhiste vaktsiinide ja ravimite arendust ka laiemalt. Algatatud on üle 2000 kliinilise uuringu (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>), mille keskmes on mRNA-põhised ravimi- ja vaktsiinikandidaadid. Paljud nendest ravimikandidaatidest on suunatud erinevate vähivormide vastu võitlemisele. Kui praegu kasutatakse vähiravis sageli medikamente, mis ei hävita üksnes vähirakke, vaid nõrgestavad ka immuunsüsteemi, siis mitmed mRNA-põhised ravimikandidaadid toodavad immuunsüsteemi aktiivsust suurendavaid valke, mille abil suunatakse vähahaige enda immuun- rakud vähi vastu võitlema.

RNA-põhised ravimid pole abiks mitte üksnes vähivastases võitluses, vaid võivad aidata muu hulgas ka inimesi, kellel on probleeme kõrge kolesteroolitasemega. Nimelt avaldas Novartis 2022. aasta novembris nelja- aastase kliinilise uuringu andmed, mis tõestavad uut tüüpi kolesterooli alandava ravimi inkliisiraani efektiivsust ja ohutust. Inkliisiraan on ravim, mis võeti kasutusele umbes

kolm aastat tagasi. Inkliisiraani puhul on toimeaineks lühike RNA molekul, mis kutsub esile PCSK9 valku kodeeriva mRNA lagundamise ja PCSK9 valgu taseme vähenemise, mille tulemusena suureneb madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) retseptorite arv maksarakkude pinnal ja nn halva kolesterooli tase veres väheneb umbes 50%. Inkliisiraanist võiks enim kasu olla suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidel, kelle puhul teised ravimid ei ole olnud tõhusad (1).

Uudsetest ravimitest on Euroopa Ravimiamet (EMA) heaks kiitnud ka geeniravimi Roctavian A-hemofiilia ravimiseks. A-hemofiilia ehk klassikaline hemofiilia on kaasasündinud pärilik vere hüübimishäire, mis on põhjustatud vigasest VIII hüübimisfaktorist. Haigus võib olla erineva raskusastmega, muutuda kergetel juhtudel märgatavaks alles trauma või vigastuste puhul või olla rasketel juhtudel tuvastatav verit- suste tekkimisega juba imikueas. Haiguse tekkimise eest vastutav geen asub X-kromosoomil, mistõttu meestel piisab haiguse tekkimiseks ühe vigase geenivariandi pärimisest. Kuna naistel on kaks X-kromosoomi, on nad ühe vigase geenivariandi pärimisel haiguse kandjaks, aga ise haiged ei ole. A-hemofiilia esinemis- sagedus on 1 juhtum 10 000 mehe kohta ehk Eestis võiks olla ligikaudu 63 haiget. Praeguseeni on raviks kasutatud VIII faktori kontsentrati, mida süstitakse veeni ja mis asendab defektset hüübimisfaktorit. Uue geeniravimiga viiakse inimorganismi viirusvektor, millesse on sisestatud terve VIII faktorit kodeeriv geen. Viirusvektor nakatab maksarakke, kus hakatakse püsivalt VIII faktorit tootma, ja nii ei pea patsiendid enam regulaarseid süste saama.

GENEETILISED ASSOTSIATSIOONIUURINGUD

2022. aasta ei olnud edukas mitte üksnes ravimiarenduses, vaid murrangulisi teadustöid tuli ka teistest geneetika valdkondadest. Näiteks avaldati megauring (2), mis kirjeldas inimese pikkuse geneetilise komponendi. Inimese pikkus on aastaid olnud geeniteadlaste jaoks huvitav tunnus, kuna suure osa meie pikkusest määravad meie geenid ja nende varieeruvus. Sellest annab tunnistust ka tõsiasi, et vanemate pikkuse põhjal saab üsna hästi ennustada laste pikkust. Pikkust saab paljudel inimestel lihtsasti mõõta ja seetõttu on olemas väga palju andmestike, kuhu on kogutud nii pikkuse- kui ka geeniandmed. See teeb pikkusest ühe geeniteadlaste lemmiktunnuse.

Kuigi varasematest uuringutest on teada, et geneetika mängib suurt rolli, ei olnud teadlastel täielikku ülevaadet sellest, millised geenivariandid pikkust mõjutavad. 2022. aasta oktoobris avaldatud uuring kombineeris 5,4 miljoni inimese andmeid kokku 281 uuringust ning leidis üle 12 000 pikkusega seotud geenivariandi. Sellega saavutati ka omamoodi küllastumispunkt, kus edasiste andmete lisamine enam uusi tulemusi ei anna. Tegu on teedrajava uuringuga, mille peamine sõnum on see, et piisavalt suurte uuringutega on võimalik ammenda- valt kirjeldada erinevate tunnuste ning haiguste geneetilist tausta. Võib eeldada, et lähiaastatel näeme selliseid megasuuri uuringuid veelgi.

GEENIINFO JAGAMINE GEENIDOONORITEGA

Geenivaramusse on kogutud üle 200 000 Eesti täiskasvanu genoomi- ja terviseandmed, mis võimaldavad

uurida rahvastikus erinevate geneetiliste riskitegurite esinemist ja hinnata nende mõju inimeste tervisele. Teavet geneetiliste eelsoodumuste kohta on uuringute käigus jagatud ka geenidonoritega. Lihtsustatult öeldes võib geenivaramut seega võtta tervishoius omamoodi täppisennetuse tulevikumudelina, mis võimaldab eri osapooltel õppida jagama, saama ja kasutama infot pikaajaliste terviseriskide kohta.

2022. aastal avaldasid Tartu Ülikooli teadlased mitme geeniinfo jagamise projekti kokkuvõtted, millest selgub, et need on andnud kasulikku teavet ja kogemusi geeniinfo laiemal kasutamisel haiguste ennetuses.

Üks laiahaardelisemaid oli projekt, kus nõustati ligi 3000 geenidonorit teist tüüpi diabeedi, kardiovaskulaarhaiguste riski, farmakogeneetiliste riskitegurite, päriliku trombofiilia, varase menopausi ja muude terviseriskide suhtes (3).

Sõltumata tuvastatud riskitegurist hindasid uuritavad valdavalt saadud teavet kasulikuks. Infot võeti vastu üldiselt rahulikult. Vaid vähesed uuritavad tundsid kõrgeenenud ärevust. Olulise kitsaskohana toodi välja vajadus arendada näiteks veebipõhine lahendus geeniinfo jagamiseks, kuna kümnetele ja sadadele tuhandetele inimestele geneetilise nõustamise pakkumine ei ole ressursipuuduse tõttu võimalik. Samuti

leiti, et arusaamatuste vältimiseks on parem, kui sellistes projektides on juba varakult arvestatud tervishoiutöötajate sisendiga. Oluline on juhtida geenidonorite ootusi selle suhtes, missuguste valdkondade kohta on võimalik geeniinfot jagada.

Teises projektis jagati 109 geenidonorile infot perekondliku rinnavähi eelsoodumuse kohta (4). Projekt viidi ellu koostöös Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla spetsialistidega personaalmeditsiini kliinilise juhtprojekti estPerMed I raames. Kõik uuringus osalejad jäid onkoloogi pikaajalise jälgimisele. Uuringu olulisust kinnitab tõsiasi, et kuuel osalejal tuvastati lühikese, vaid paariaastase jälgimisaja jooksul rinnavähk. Lisaks tuvastati üks neeruvähi juhtum. Peale geenidonorite kaardistati nende lähisugulastel vastava päriliku riskiteguri esinemine, mis võimaldas ka geenivaramuga mitteliitujatel saada kasu sugulase geenidonorlusest. Uuringu valim oli piisavalt suur, et hinnata Eesti rahvastikus rinnavähki haigestumise tõenäosust päriliku riskiteguri esinemisel. Riskitasemed olid oodatult mõnevõrra madalamad kui seni kliinilistes uuringutes tuvastatud juhtudel, aga siiski piisavalt kõrged, et õigustada kaasamist pikaajalisse jälgimisse. Mõtlemapanev leid oli, et peres esines pärilikule vähile viitavaid vähijuhte vaid ligi pooltel

uuritavatest. Seega võiksime mõelda tulevikus geneetiliste uuringute märgatavale laiendamisele igapäevases kliinilises vähiennetuses.

NOBELI MEDITSIIINIPREEMIA

Lõpetuseks ei saa jätta mainimata, et Eesti juurtega Rootsi geneetik Svante Pääbo pälvis meie eellaste ja tänapäeva inimese genoomide evolutsiooni uurimisel tehtud avastuste eest 2022. aasta Nobeli füsioloogia- või meditsiiniauhinna. Svante Pääbo töö hõlmab neandertallase genoomide järjestamist ja Denissi inimese avastamist. Ühtlasi on Svante Pääbo koos oma meeskonnaga näidanud, et umbes 70 000 aastat tagasi toimus nendelt nüüdseks väljasurnud inimlastelt geeniülekanne tänapäeva inimesele. See iidne geenivool on tänapäeva inimeste jaoks füsioloogilise tähtsusega, mõjutades näiteks seda, kuidas meie immuunsüsteem reageerib infektsioonidele.

KIRJANDUS

1. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520–30.
2. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature* 2022;610:704–12.
3. Leitsalu L, Reigo A, Palover M, et al. Lessons learned during the process of reporting individual genomic results to participants of a population-based biobank. *Eur J Hum Genet* 2022, doi: 10.1038/s41431-022-01196-6.
4. Jürgens H, Roht L, Leitsalu L, et al. Precise, genotype-first breast cancer prevention: experience with transferring monogenic findings from a population biobank to the clinical setting. *Front Genet* 2022;13:881100.