

# 2023. aasta inimesegeneetikas

Tõnis Org<sup>1, 2, 5</sup>, Agne Velthut-Meikas<sup>3, 5</sup>, Ana Rebane<sup>4, 5</sup>, Triin Laisk<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli genoomika instituut,  
<sup>2</sup> Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut,  
<sup>3</sup> Tallinna Tehnikaülikooli keemia ja biotehnoloogia instituut,  
<sup>4</sup> Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut,  
<sup>5</sup> Eesti Inimesegeneetika Ühing

2023. aastat mäletavad tulevased bioloogiaõpikud kui aastat, mil kiideti heaks esimene CRISPRi (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, klasterdatud regulaarsete vahedega lühikesed palindroomsed kordused) tehnoloogial põhinev geeniravi. Seega võib öelda, et 2023. aastal jõudsid mõned n-ö vanad avastused ja tehnoloogiad viimaks rakendusse ning lisaks avaldati mitmeid uusi uuringuid, millel on sarnane potentsiaal tulevikus meditsiini ja meditsiinitehnoloogias muuta.

Järjest suuremat tähelepanu pööratakse erinevat päritolu populatsioonide uurimisele, et parandada meie arusaama haiguste geneetilistest riskiteguritest erinevates populatsioonides, kuna varem on uuritud peamiselt Euroopa-päritolu inimesi ja seetõttu on jäänud tuvastamata suur osa haigusseoselisi variante. Samal põhjusel uuendati lõppenud aastal ka inimgenoomi uuringute keskmes olevat referentsgenoomi järjestust. Uue nn pangenuomi koostamise aluseks on erinevatest maailmajagudest pärineva 47 inimese DNA ning sellise uue referentsiga loodetakse paremini tabada inimgenoomi mitmekesisust.

## ESIMENE CRISPR-TEHNOLOOGIAL PÕHINEV GEENIRAVI SIRPRAKULISE ANEEMIA RAVIKS

Kolm aastat pärast CRISPRi avastamise eest antud Nobeli preemiat on Suurbritannia, USA ja Euroopa heaks kiitnud esimese CRISPR-tehnoloogial põhineva geeniravi sirprakulise aneemia raviks. Tegemist on haigusega, mis on põhjustatud vigasest B-globiini valgust, mille tõttu punased vererakud ei toimi normaalselt, põhjustades inimesel valuhooge ja häireid erinevate elundite tegevuses hapnikupuuduse ja ummistunud veresoonte tõttu. Haigus oli siiani ravimatu ja võimalik oli ainult haigusest põhjustatud vaevusi leevendada. Uue ravimi CASGEVY on välja töötanud firmad Vertex Pharmaceuticals ja CRISPR Therapeutics. Vigase B-globiini geeni kompenseerimiseks lülitatakse CRISPR-tehnoloogia abil sisse hemoglobiini geen, mis tavaliselt on aktiivne ainult enne sündi. Uudne geeniravi on praeguseini tehtud klii-

niliste katsete põhjal väga efektiivne – üle 90% patsientidest ei vaja 12 kuu möödudes ravist enam vereülekandeid. Suurbritannias on hinnanguliselt umbes 2000 patsienti, kes uut ravimit vajaksid. Nagu paljude uute bioloogiliste ravimite puhul on piiravaks teguriks ravimi hind – ühe patsiendi ravi maksab umbes 2 miljonit dollarit.

CASGEVY turuletulek on teatud mõttes ka GWASi (ülegenoomne seoseuring) tehnoloogia edulugu, kuna ravimi tööpõhimõtte aluseks on 2007. aastal avaldatud GWAS-uringute tulemused. Need uuringud keskendusid lootehemoglobiini taseme geneetiliste mõjurite selgitamisele (1, 2).

## NOBELI PREEMIA 2023

Nobeli füsioloogia- või meditsiiniauhinna pälvimid käesoleval aastal Katalin Karikó ja Drew Weissman RNA nukleosiidi lämmastikaluse modifikatsioonidega seotud avastuste eest, mis võimaldasid töötada välja tõhusad mRNA-vaktsiinid COVID-19 vastu. mRNA kasutamise kontseptsioon vaktsineerimiseks ja ravimina esitati esimest korda üle 30 aasta tagasi, kuid üsna pea selgus, et katseklaasis sünteetiliselt mRNA indutseeris sarnaselt viirustega tugevat põletikulist reaktsiooni ja oli valkude tootmiseks ebatõhus. Põrdepunktiks oli avastus, mille tegid Karikó ja Weissman, kes leidsid, et modifitseeritud nukleosiididega toodetud mRNA puhul immuunvastust ei teki ja oluliselt paraneb ka valgu tootmise tõhusus (3, 4). Need avastused koos lipiidsete kandjate arendamisega mRNA-vaktsiini manustamiseks olid aluseks kahe mRNA-põhise COVID-19-vaktsiini kiirele loomisele. COVID-19-vaktsiinide kasutuselevõtt on andnud sisse suure hoo kogu valdkonnale ja nii on jõudnud viimase paari aasta jooksul kliinilistesse uuringutesse üle paarisaja mRNA-vaktsiini ja mRNA-ravimikandidaadi.

## RASEDUSAEGSE IIVELDAMISE JA OKSENDAMISEGA ON SEOTUD GDF15 HORMOON

Enam kui pooled rasedatest kogevad esimese kolme raseduskuu jooksul iiveldust või

oksendamist, nii et seda peetakse raseduse klassikaliseks tunnuseks. Teatud juhtudel võib iiveldus ja oksendamine olla niivõrd tõsine, et see põhjustab organismis vee ja elektrolüütide ainevahetuse häire. See võib aga ohustada ema ja lapse tervist ning siis on vaja haiglaravi.

Varem on rasedusaegse iiveldusega seostatud hormooni GDF15 kõrgemat taset, kuid täpsemad molekulaarsed mehhanismid olid ebaselged. 2023. aasta detsembris ajakirjas *Nature* avaldatud uuring (5) näitas, et nii loote kui ka platsenta toodetud GDF15 ja ema tundlikkus hormooni suhtes mõjutavad rasedusaegse iivelduse riski. Uuring viitab sellele, et loote toodetud GDF15 põhjustab rasedusaegset iiveldust ja oksendamist, kuid iivelduse raskusastet mõjutab ema tundlikkus, mis omakorda sõltub raseduseelsest GDF15 tasemest. Leiti, et GDF15 madalama tasemega seotud geneetilised variandid suurendavad raskekujulise oksendamise riski raseduse ajal.

Uurimistulemused annavad hea sisendi mehhanismipõhisteks lähenemisviisideks raskekujulise rasedusaegse iiveldamise ja oksendamise ravimisel ja ennetamisel – näiteks kui on teada, kellel on (geneetiliselt määratud) suurem rasedusaegse iivelduse risk, võiks ühe võimalusena neile enne rasedust manustada GDF15, et aidata tõsisemat haigusseisundit ära hoida.

## UUED REEGLID REPRODUKTIIV-BIOLOOGIAS: NAISSUGURAKKE EI OLEGI PALJUNEMISEKS VAJA

Professor Katsuhiko Hayashi töögrupp (Kyushu Ülikool, Jaapan) näitas esimest korda, et hiire järglasi võib saada ka ainult isasloomadest eraldatud rakkude abil (6). Selleks eraldasid teadlased isase hiire sabast XY-sugukromosoomidega fibroblastid ning indutseerisid need pluripotentseteks tüvirakkudeks. Selle protsessi käigus kaotas umbes 1% rakkudest Y-kromosoomi. Kasutades reversiini, takistati kromosoomide tavapärasest lahknemist rakkude jagunemisel ning suudeti luua ühe X-kromosoomiga rakkudest XX-kromosoomistikuga rakke. Nendes rakkudes viidi mitme keeruka laboritöö etapi abil läbi oogenees – protsess, mis oli töögruppis juba varem välja töötatud (7).

Sellised kunstlikul viisil saadud munarakud olid võimelised katseklaasis seemnerakuga viljastuma ning saadud embrüote

siirdamisel hiire emakasse andma järglasi. See protsess oli siiski väheefektiivne: 630 embrüo siirdamise järel saadi vaid 7 järglast. Kõik sündinud hiired olid hilisemas elus omakorda loomulikult teel viljakad.

Kirjeldatud teadmisi saab edaspidi rakendada patsientidel, kelle viljatuse on seotud kromosoomide aneuploidiaga. Samuti nähakse uutel tulemustel potentsiaali ohustatud liikide säilitamiseks. Sealjuures on professor Hayashi töögrupp juba alustanud valge ninasarviku säilitamise projektiga, kuna maailmas on elus vaid kaks emaslooma. Inimeste puhul avaks kirjeldatud protseduuri kasutuselevõtt lisaks võimaluse meespaaridel omavahel geneetilisi järglasi saada, aga ühiskonna valmisolek teadmiste seesuguseks kasutuseks vajaks veel laiapõhist eetilist arutelu.

## INIMISE REFERENTSGENOOMI UUS VERSIOON ON KAASAVAM

Esimene versioon inimese genoomi järjestusest avaldati 2001. aastal ning n-ö valmis sai see 2022. aastal. Kui senini põhines inimese referentsgenoom peamiselt (70% ulatuses) ühe inimese DNA järjestusel, siis 2023. aastal koostati nn panggenoom, mis põhineb erinevatest maailmajagudest (välja arvatud Antarktika ja Okeaania) pärineva 47 inimese DNA järjestustel (8). Sellise uuendusega loodetakse paremini tabada inimgenoomi mitmekesisust, mis omakorda võiks aidata paremini leida haigusseoselisi DNA variatsioone või uusi ravimeid. Teadlastel on plaanis 2024. aastal referentsgenoomi aluseks olevat valimit veelgi suurendada, eesmärk on kaasata kokku 350 inimese DNA järjestused.

### KIRJANDUS

1. Menzel S, Garner C, Gut I, et al. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. *Nat Genet* 2007;39:1197–9.
2. Uda M, Galanello R, Sanna S, et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1620–5.
3. Kariko K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005;23:165–75.
4. Kariko K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008;16:1833–40.
5. Fejzo M, Rocha N, Cimino I, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature* 2023, doi: 10.1038/s41586-023-06921-9.
6. Murakami K, Hamazaki N, Hamada N, et al. Generation of functional oocytes from male mice in vitro. *Nature* 2023;615:900–6.
7. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303.
8. Liao WW, Asri M, Ebler J, et al. A draft human panggenome reference. *Nature* 2023;617:312–24.