

2024. aasta inimgeneetikas

Annela Avarlaid¹, Ana Rebane², Kristiina Tambets³, Mikk Tooming^{4,5}, Tambet Tõnissoo⁶, Triin Laisk³

NOBELI PREEMIA 2024

2024. aasta Nobeli meditsiini- ja füsioloogiapreemia pälvivad Victor Ambros ja Gary Ruvkun esimeste mikroRNA-de (miRNA-de) ja nende bioloogilise rolli avastamise eest. Praeguseks on teada, et mida keerukam on organism, seda suurem on erinevate miRNA-de arv. Täpne miRNA-de arv ei ole teada, aga inimeste puhul oletatakse, et see jääb 1000–3000 erineva miRNA vahele (1). miRNA-d reguleerivad valke kodeerivate geenide avaldumise hästi täpseks ning seeläbi mõjutavad peaaegu kõiki bioloogilisi protsesse organismis ning on seotud väga erinevate haigustega (2). Kuna mikroRNA-d on väga lühikesed nukleiinhappe molekulid, on nende puhul tõenäosus haigust tekitavateks mutatsioonideks vähenenud. Vaatamata sellele on üksikute miRNA-de puhul leitud otsene seos monogeensete geneetiliste haigustega. Näiteks on mutatsioonid miR-96 mRNA seondumisasalal seotud progressiivse kuulmislangusega, mis on autosoomse dominantse pärandumise mustriks (3). Samuti on näidatud, et mutatsioonid miR-184 geenis põhjustavad keratokoonuse teket ja nägemise halvenemist (4).

GENEETILISE TOEGA RAVIMIKANDIDAADID ON KATSETUSTES EDUKAMAD

Uute ravimite turuletoomine on aja- ja rahamahukas protsess ning 90% võimalikest ravimikandidaatidest

põrub selle protsessi käigus. Inimgeneetika uuringud võimaldavad tuvastada ja prioriseerida võimalikke ravimisihtmärke, nende võimalikku efektiivsust ja kõrvaltoimeid. Ajakirjas Nature avaldatud uuringu (5) autorid leidsid, et geneetilise toega ravimimehhanismide edukuse tõenäosus kliinilistes katsetustes on 2,6 korda suurem võrreldes nendega, millel geneetiline tugi puudub. Seega võib geneetiline tugi oluliselt parandada tõenäosust, et ravim jõuab lõpuks turule. See suhteline edu varieerub erinevates ravivaldkondades ja arendusetappides, näiteks on edukus suurem hematoloogiliste, metaboolsete ja endokriinhaiguste valdkonnas. Lisaks leiti, et edu sõltub peamiselt sellest, kui veenvalt saab näidata, et sihtmärgiks olev geen on haigusega kausaalselt seotud. Samas ei mõjuta ravimikandidaatide edukust oluliselt geneetilise efekti suurus, harvema alleeli sagedus ega avastamise aasta. Tulemused viitavad sellele, et geneetiliste teadmiste potentsiaali ravimisihtmärkide avastamisel pole veel täielikult ära kasutatud.

Sarnasele järeldusele jõudsid ka ajakirjas Nature Genetics avaldatud töö (6) autorid, kes kasutasid loomuliku keele töötlemise meetodeid, et analüüsida 28 561 peatatud kliinilise uuringu lõpetamise põhjuseid. Analüüs näitas, et uuringud, mida ei toetanud eelnevate genoomiuuringute tulemused või loomudelitel läbiviidud katsed, lõpetati keskmis-

est sagedamini efektiivsuskaalutlustel. Lisaks leiti, et ohutuskalutlustel peatati tõenäolisemalt need uuringud, kus ravimi sihtmärgiks olev geen oli inimpopulatsioonides väga tundlik kahjustavate mutatsioonide suhtes või laialdaselt ekspresseerunud erinevates kudedes. Kui geeniekspressiooni võrrelda retsepti (geen) alusel valkude valmistamisega, siis laialdaselt avaldunud geenid toodavad valke paljudes rakkudes ja kudedes. Laialdaselt avaldunud geenid on suurema tõenäosusega eluliselt olulised paljudele rakkudele ja kudedele ning seega võib nende mõjutamine tuua kaasa rohkem soovimatuid kõrvaltoimeid.

Kokkuvõtvalt võiksid täiendavad investeeringud genoomika ja bioinformaatika valdkonnas oluliselt kiirendada innovatsiooni ravimite arenduses.

ÜHENDKUNINGRIIGI BIOPANK KÄIVITAS MAAILMA SUURIMA VALKUDELE KESKENDUNUD UURINGU

Kuigi uudis pärineb 2025. aasta algusest, on tegu siiski äramärkimist vääriva sündmusega. Ühendkuningriigi Biopank on käivitanud uuringu (7), mis keskendub meie kehas ringlevatele valkudele, eesmärgiga muuta haiguste ja nende ravimeetodite uurimist. Projekt plaanib mõõta kuni 5400 valgu taset 600 000 proovis, mis hõlmavad 500 000 osaleja esialgseid vereproove ning 100 000 kordusproovi, mis on kogutud kuni 15 aastat hiljem. Seega on tegu suurima omataolise uuringuga, mis võimaldab teadlastel hinnata, kuidas valkude taseme muutused keskeas ja hilisemas elus mõjutavad haiguste arengut.

¹ Tallinna Tehnikaülikooli keemia ja biotehnoloogia instituut,

² Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut,

³ Tartu Ülikooli genoomika instituut,

⁴ Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut,

⁵ Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik,

⁶ Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut

Kõik autorid on Eesti inimesegeneetika ühingu juhatuse liikmed.

Uuringu esimeses etapis analüüsitakse 300 000 proovi, sealhulgas 250 000 osaleja esialgseid proove ja 50 000 kordusproovi. Veres ringlevate valkude hulga mõõtmine võimaldab teadlastel uurida nende rolli keskeas ja hilisemas elus esinevate haiguste puhul. Sellistel uurin-gutel on suur potentsiaal diagnos-tika ja ravi valdkonnas. 2023. aastal avaldas pilootprojekt (8) andmed ligi 3000 vereringes oleva valgu kohta 54 000 osalejalt. See oli juba tollal maailma suurim omataoline uuring, mis tuvastas üle 14 000 seose levinud geneetiliste variantide ja muutunud valgutasemete vahel, millest üle 80% olid varem teadmata. Ajakirjas Nature avaldatud uuringut on nüüdseks viidatud üle 400 korra ning andmestik on aluseks haiguste arengu paremale mõistmisele. Senised uuringud on viinud edusammudeni haiguste prog-noosimisel ning tulevaste sihitud ravi-meetodite väljatöötamisel rinnavähi, südame-veresoonkonnahaiguste, Parkinsoni tõve ja teiste ajuhaiguste jaoks.

Uut ja suuremat uuringut rahastab The UK Biobank Pharma Proteomics Project, mis koondab 14 juhtivat biofarmatseutilist ettevõtet, sh AstraZeneca, Pfizer, GSK ja Novo Nordisk.

cGAS-i ENSÜÜM

Zhijian „James” Chen pälvis 2024. aasta Albert Laskeri baasteadusliku meditsiiniuuringu auhinna cGAS-i ensüümi avastamise eest (9). See ensüüm tuvastab tsütosoolis DNAd, mis pärineb patogeenidelt või on põhjustatud rakulisest stressist või kahjustustest, käivitades sellega immuun- ja põletikureaktsioonide ahela. Cheni 2013. aastal avastatud cGAS-i ensüüm täitis olulisi lünki kaasasündinud immuunsignalisat-siooni mõistmises (10). Selle ensüümi roll loob uusi võimalusi nakkuste, vähi ja autoimmuunhaiguste vastu võitlemiseks. cGAS-cGAMP-STING rada on oluline immuunkait-ses, kuid selle aktiveerimine võib viia ka näiteks luupuse, artriidi ja neurodege-neratiivsete häirete tekkeni. Tead-

lased uurivad nüüd võimalusi selle raja terapeutiliseks rakendamiseks. cGAS-i ensüüm tuvastab tsütosoolis oleva DNA ja käivitab signaalide kaskaadi, mis aktiveerib STING valgu, mis omakorda stimuleerib I tüüpi interferoonide tootmist ja immuun-vastust. Tegemist on konserveerunud mehhanismiga, mis on evolutsioonil-iselt säilinud bakteritest inimesteni, pakkudes võimsat kaitsemehhanismi erinevate haigustekitajate vastu (11). Kuid cGAS võib ka ekslikult aktivee-ruda, kui organismi oma DNA satub tsütosooli, põhjustades autoimmuun-seid ja põletikulisi haigusi.

Cheni töö on süvendanud tead-laste arusaamist immuunvastustest ja sillutanud teed edusammudele autoimmuunhaiguste, nakkuste ja vähi ravis (12). Teadlased kesken-duvad nüüd cGAS-cGAMP-STING raja sihipärasele kasutamisele, arendades agoniste ja antagonistide, mis võiksid seda rada terapeutiliselt mõjutada.

EDUSAMMUD AJU DETAILSEL 3D-KAARDISTAMISEL

Pikaaegse ja mahuka teadustöö tule-musena õnnestus FlyWire konsort-siumisse kuuluval rahvusvahelisel teadlaste seltskonnal (76 teadus-laborit, 287 teadlast) realiseerida ambitsioonikas plaan kaardistada täiskasvanud emase äädikakärbse (*Drosophila melanogaster*) aju (13, 14). Varem on teadlased kaardistanud ümarussi *Chaenorhabditis elegans* aju (302 neuronit ja 10^4 sünap-si) (15) ja äädikakärbse 1. kasvujärgu vastsestaadiumi aju (umbes 3000 neuronit ja 5×10^5 sünap-si) (16), kuid nii teadusmahukat ja detailset kaarti täiskasvanud organismi ajust polnud varem tehtud.

Teadlased tegid ligikaudu 21 miljonit pilti enam kui 7000 äärmi-selt õhukesest ajalõigust, kasu-tades elektronmikroskoopi ja ning kaasates tehisintellekti. See tohtu kogus andmeid (> 100 TB) ühendati lõpuks detailseks neuraalsete ühen-duste 3D-kaardiks ehk konnektoo-miks, mis sisaldas kokku 139 255 neuronit ja 54,5 miljonit sünaptilist ühendust. Tegemist oli väga olulise

verstapostiga neurobioloogias, kuna äädikakärbse konnektoomi uurimisel saadav info aitab mõista aju toimimise mehhanisme (k.a inimesel) ja on sammuke lähemal veelgi ambitsioonikamale plaa-nile – kaardistada hiire, primaadi või inimese (umbes 80 miljardit neuronit ja 100 triljonit ühendust) aju, mis aitaks kaasa uute raviskee-mide väljatöötamisele närvisüs-teemiga seotud haiguste puhul (nt Parkinsoni tõbi, Alzheimeri tõbi, neuropsühholoogilised häired).

Üüratust väljakutsest kaardis-tada inimese aju annab aimdust tähelepanuväärne töö, kus tehnoloogiahiu Google teadlased aval-dasid inimese 1 mm^3 ajutükikesest 3D-mudeli, mis sisaldas ligikaudu 57 000 rakku (neuronid, gliarakud ja veresoontega seotud rakud) ning ligikaudu 150 miljonit sünap-si, kokku 1,4 PB andmeid (17). Ajufragment oli pärit 45aastase epilepsiahaige naise temporaalkorteksist (osa mis vastutab õppimise, probleemide lahendamise ja sensoorsete signaa-lide töötlemise eest). Visualisee-rimiseks lõigati raskmetallidega töödeldud ajuproovist umbes 5000 õhukest 34 nm lõiku, mida analüüsiti elektronmikroskoopiaga. Seejärel, kasutades tehisintellekti abi, rekonst-rueeriti piltidest detailne 3D-mudel, kus on võimalik lisaks neuronitele ja gliiarakkudele, müeliinile ja vere-soontele vaadelda ka iga üksikut sünap-si eraldi. Ainuüksi 1 mm^3 ajumudeli lähemal inspekteerimisel leiti hämmastavaid neuraalsete ühenduste uusi mustreid ning neuro-nite morfoloogilisi tunnuseid, mida polnud varem täheldatud. Seega, mõistes paremini, kuidas ajukude funktsioneerib, liigume lähemale psühhiaatriliste ja neurodegenera-tiivsete haiguste ravi arendamisele.

MIKS INIMESEL SABA POLE?

Saba puudumine on üks tunnusjooni, mis eristab inimahve – sealhulgas inimesi – teistest primaatidest. Eelmisel aastal avaldati ajakirjas Nature teadustöö, mis uuris inimese sabatuse geneetilisi põhjuseid.

Teadusuuringut alustati primaatide genoomi andmestike võrdlusega ning muu hulgas leiti inimahvidele omane muutus *TBXT* geeni intronis ehk valku mittekodeerivas osas. Uuringu käigus näidati, et evolutsiooni käigus on *TBXT* geeni intronisse sisenenud Alu kordusjärjestused (mobiilse DNA elemendid, mis võivad genoomi piires liikuda ja asukohta vahetada), mistõttu on inimahvidel muutunud *TBXT* geeni avaldumise muster (18). *TBXT* geeni on ka varem uuritud ning mutatsioone selles geenis seotatakse saba pikkuse muutustega erinevatel liikidel (19, 20).

Mobiilse DNA rolli ilmetamiseks viisid artikli autorid läbi katsed närilistel – muudeti hiirte genoomi, mistõttu avaldus hiirtes inimahvidele iseloomuliku mustri *TBXT*. Selle tulemusena puudus hiirtel saba täielikult või oli tavapärasest lühem, mis viitab sellele, et miljoneid aastaid tagasi *TBXT* geeni intronisse integreerunud mobiilne DNA järjestus võib olla põhjuseks inimahvide sabatusele (18). See uuring on oluline nii evolutsioonibioloogia seisukohalt kui ka rõhutab mittekodeeriva DNA olulisust geeniekspressiooni reguleerimisel ja tunnuste kujunemisel.

UUTE MEETODITEGA TUHANDETE AASTATE VANUSTE PEREKONNALUGUDE JAHIL

Viimasel paarikümnel aastal on inimese evolutsioonilise lähiajaloo mõistmisel tehtud suuri teaduslikke läbimurdeid. Võtmerolli on siinkohal mänginud võimekus eraldada ja järjestada DNAd sadade, tuhandete ja kümnete tuhandete aastate eest elanud inimeste säilmetest. Iidsete genoomide analüüs on aidanud mõista inimliigi kunagisi rändeid ja erinevate inimrühmade segunemisi, sh meie sõsargrupi neander-tallastega. Viimaste pärandit võib tänagi paari protsendi ulatuses leida kõikide mitteaafriklaste genoomidest. See tahk meie päritolust põhjustas portaali MinuGeenivaramu avamise järel sel aastal ka Eesti geenidoonorite seas palju elevust.

Lisaks päritolule on arheogeneetika abil võimalik uurida näiteks (nakkus) haiguste kunagisi levikuteid ja inimese esiajaloolist toidusedelit.

Mainekas teadusajakiri *Science* valis 2024. aasta üheks silmapaistvaks saavutuseks (21) aga sellised arheogeneetika uurimistööd, mis heidavad valgust tuhandeid aastaid tagasi elanud inimeste sugulussidemetele ja on oluliselt täiendanud tööriistakasti nende tuvastamiseks. Mõnes huvipakkavas arheoloogilises leiupaigas uuritakse geneetilistelt kümneid või isegi sadu indiviide ja koos arheoloogia andmetega saab nii olulist teavet inimühiskonna kunagise korralduse kohta. Nii leiti sugulusanalüüside alusel näiteks üllatuslikult (22), et keldi päritolu kogukonnavanemad, kes valitsesid umbes 2500 aastat tagasi Lõuna-Saksamaal Hallstattis, pärisid oma võimu emaliinis. See on ajaloos üsna erakordne ja näitab naiste suurt mõjuvõimu selles kogukonnas.

Ühes esiletõstetud uurimistöös (23) töötati aga välja metoodika, mis võimaldab ka lagunenenud ja halva kvaliteediga DNA alusel tuvastada üle paljude põlvkondade ulatuvaid sugulussidemeid. Kasutades suguluse tuvastamise aluseks olevat uudet nn pikki jagatud genoomifragmente otsivat analüüsimeetodit enam kui neljal tuhandel Euraasia iidsele genoomil, leidsid teadlased, et meetodi abil saab tuvastada kuni kuuenda (!) astme sugulasi. On teada, et eurooplaste geneetilise päritolu kujunemisel mängis suurt rolli Musta ja Kaspia mere äärsetest steppidest lähtunud rändelaine algusega umbes 5000 aastat tagasi. Sellega seotud geenipärand moodustab tänapäeval enam kui poole ka eestlaste genoomides ning seda seostatakse kaudselt nn aukhauakultuuri ja sellest lähtunud nõorkeraamika kultuuri viljelejatega. Uue meetodi abil oli nende kultuuridega seostatavatest arheoloogilistest leiupaikadest leitud indiviide võimalik omavahel siduda paarisaja aasta lõikes tuvastatavate lähemate ja kaugemate sugulussidemete kaudu. Nii leiti viienda astme

sugulasi matusepaikadest, mida eraldas üksteisest koguni 1500 km. Autorid tõdesid, et meetod võimaldab praegu eksponentsiaalselt kasvavates iidsetes genoomikogudes teha andme-kaevet nii paikkondlike kui ka väga ulatuslikke kultuurilis-ajaloolisi minevikusündmusi – ja siinsete näidete varal ka detailset perekonnalugu – käsitlevate küsimuste osas.

KIRJANDUS

- Moran Y, Agron M, Praher D, Technau U. The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. *Nat Ecol Evol* 2017;1:27.
- Shang R, Lee S, Senavirathne G, Lai EC. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet* 2023;24:816–33.
- Mencia A, Modamio-Høybjør S, Redshaw N, et al. Mutations in the seed region of human miR-96 are responsible for nonsyndromic progressive hearing loss. *Nat Genet* 2009;41:609–13.
- Hughes AE, Bradley DT, Campbell M, et al. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Genet* 2011;89:628–33.
- Minikel EV, Painter JL, Dong CC, Nelson MR. Refining the impact of genetic evidence on clinical success. *Nature* 2024;629:624–9.
- Razuvayevskaya O, Lopez I, Dunham I, Ochoa D. Genetic factors associated with reasons for clinical trial stoppage. *Nat Genet* 2024;56:1862–7.
- <https://www.ukbiobank.ac.uk/learn-more-about-uk-biobank/news/launch-of-world-s-most-significant-protein-study-set-to-usher-in-new-understanding-for-medicine>.
- Sun BB, Chiou J, Traylor M, et al. Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank. *Nature* 2023;622:329–38.
- <https://laskerfoundation.org/winners/cgas-enzyme-that-senses-self-and-foreign-dna/>.
- Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 2013;339:786–91.
- Jenson JM, Chen ZJ. cGAS goes viral: A conserved immune defense system from bacteria to humans. *Mol Cell* 2024;84:120–30.
- Li XD, Wu J, Gao D, Wang H, Sun L, Chen ZJ. Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. *Science* 2013;341:1390–4.
- Dorkenwald S, Matsliah A, Sterling AR, et al. Neuronal wiring diagram of an adult brain. *Nature* 2024;634:124–38.
- Schlegel P, Yin Y, Bates AS, et al. Whole-brain annotation and multi-connectome cell typing of *Drosophila*. *Nature* 2024;634:139–52.
- Cook SJ, Jarrell TA, Britton CA, et al. Whole-animal connectomes of both *Caenorhabditis elegans* sexes. *Nature* 2019;571:63–71.
- Winding M, Pedigo BD, Barnes CL, et al. The connectome of an insect brain. *Science* 2023;379:eadd9330.
- Shapson-Coe A, Januszewski M, Berger DR, et al. A petavoxel fragment of human cerebral cortex reconstructed at nanoscale resolution. *Science* 2024;384:eadd4858.
- Xia B, Zhang W, Zhao G, et al. On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes. *Nature* 2024;626:1042–8.
- Herrmann BG, Labeit S, Poustka A, King TR, Lehrach H. Cloning of the T gene required in mesoderm formation in the mouse. *Nature* 1990;343:617–22.
- Schulte-Merker S, van Eeden FJ, Halpern ME, Kimmel CB, Nüsslein-Volhard C. No tail (ntl) is the zebrafish homologue of the mouse T (Brachyury) gene. *Development* 1994;120:1009–15.
- <https://www.science.org/content/article/breakthrough-2024>.
- Gretzinger J, Schmitt F, Mötsch A, et al. Evidence for dynastic succession among early Celtic elites in Central Europe. *Nat Hum Behav* 2024;8:1467–80.
- Ringbauer H, Huang Y, Akbari A, et al. Accurate detection of identity-by-descent segments in human ancient DNA. *Nat Genet* 2024;56:143–51.