

Uus teadusdoktor Katyayani Sukhavasi

INIMISE GEENIREGULATSIOONIVÕRGUSTIKEGA INTEGREERITUD ÜHERAKU RNA JÄRJESTUSE ANALÜÜS ANNAB MEHHAANISTLIKKE TEADMISI ATEROSKLEEROOSI KOHTA NII MEESTEL KUI NAISTEL

4. novembril 2025 kaitses Katyayani Sukhavasi arstiteaduse filosoofia-doktori väitekirja „Inimese geeni-regulatsioonivõrgustikega integreeritud üheraku RNA järjestuse analüüs annab mehhanistlikke teadmisi ateroskleroosi kohta nii meestel kui naistel“ (*Single-cell RNA sequencing analysis integrated with human gene-regulatory networks provides mechanistic insights of advanced atherosclerosis in men and women*).

Väitekirja juhendajad olid kardio-kirurgia kaasprofessor Arno Ruusa-lepp Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi südamekliinikust ning kaasprofessor Johan L. M. Björkegren Karolinska Instituudi molekulaarmeditsiini osakonnast ja New Yorgi Mount Sinai haigla geneetika ja genoomikateaduste osakonnast. Oponeeris professor Tanja Zeller Lübecki ülikoolist Saksamaal.

Südame-veresoonkonnahai-gused, mida peamiselt tekitab ateroskleroos, põhjustavad igal aastal 17,9 miljonit surmajuhtumit. See teeb neist haigustest maailmas surma peamise põhjuse. Ateroskle-roos on ajas süvenev muutus, mida mõjutavad geneetilised tegurid, keskkond ja isiku ainevahetus ning mis hõlmab lipiidide kogunemist, oksüdeerumist ja põletikku arte-riks.

Väitekirjas uuriti ateroskleroosi kolme lähenemisviisi abil.

Esimene neist on STARNET-uuring (Stockholmi-Tartu ateroskle-roosi-pöördivõrgu inseneriüles-anne), mis põhineb süsteemitasemel arusaamal. Uuring on suurim inimese geeniekspressiooni genee-tika uuring südame-veresoon-konnahaiguste kohta. Analüüsiti RNA sekveneerimise andmeid 850 patsiendilt (600 südame isheemia-tõvega, 250 ilma selleta) erine-vatest ateroskleroosiga seotud kudetest: aordi sein, seesmine rinnakorvi arter, maks, skeletilihaskude rasv. Geneetiliste, kliiniliste ja RNA sekveneerimise andmete integree-rimise abil tuvastas STARNET 224 geeniregulatorset koekspressioo-nivõrgustikku (GRN), mis selgitavad üle 54% koronaararteri haiguste pärilikkusest.

Teiseks uurimissuunaks oli sümptomaatiliste patsientide unearteri naastude ühe raku RNA sekveneerimine (scRNA-seq). See lähenemisviis keskendus ateroskle-roosi progresseerumise rakulise heterogeensuse mõistmisele. SMART-Seq2 tehnoloogiat kasutati 15 patsiendilt saadud unearteri aterosklerootilisel naastul. Uuri-misaluste rühma moodustasid 7 naist ja 8 meest, neist 7 olid sümptomiteta ja 8-l esinesid haigus-

tunnused. Tulemus näitas vere-soonte rakkude suurt plastilisust, sealhulgas dediferentseerumist ja transdiferentseerumist. Uuringuga tuvastati seni geenirikkaimad ateroskleroosi alamklastrid, ning anti üksikasjalik ülevaade haiguse rakulisest mitmekesisusest.

Kolmanda uuringusuunana hinnati soospetsiifilisi erinevusi ateroskleroosi korral. Ilmnes, et bioloogiline sugu mõjutab oluliselt unearteri stenoosi, ateroskle-roosi ja südame-veresoonkonna-haiguste riski, mida mõjutavad ka vanus ja menopaus. ScRNA-seq analüüs tuvastas unearteri naas-tude subtsellulaarsetes klastrites soopõhised erinevused. Naistel oli rohkem östrogeenseid silelihask-rakke, immuunsüsteemi reguleeri-vaid makrofaage ja mesenhümaalses üleminekus olevaid endoteelirakke. Meestel oli rohkem kondrotsüü-ditaolisi silelihask-rakke, kudesid ümberkujundavaid makrofaage ja angiogeenseid endoteelirakke.

Need scRNA uuringud, mis on integreeritud uuringu STARNET GRNidega, kinnitasid, et GRN39 ja GRN195 on meestel vastavalt sile-lihasrakkude transformatsiooni ja endoteelirakkude proliferatsiooni jaoks üliolulise tähtsusega.

Üldiselt annab väitekirja ülevaade ateroskleroosi arengust inimestel, keskendudes (geeni)süsteemide võrgustikele, ainevahetuselunditele ja võtmerakkude tüüpide soospet-siifilisele transdiferentseerumisele, tuues seega esile võimalikud ravi-sihtmärgid.