

2025. aasta inimgeneetikas

Pirjo Spuul¹, Mikk Tooming^{2,3}, Tambet Tõnissoo⁴, Triin Laisk⁵

NOBELI PREEMIA 2025

2025. aasta Nobeli meditsiinipreemia pälvisid Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell ja Shimon Sakaguchi avastuste eest, mis muutsid põhjalikult meie arusaama immuunsüsteemi toimimisest. Nende uurimistöö keskendus perifeersele immuuntolerantsusele ehk mehhanismile, mille abil immuunsüsteem suudab eristada organismi enda kudesid võõrastest, vältida nende ründamist ja säilitada immuunsüsteemi tasakaalu. Sellise keeruka regulatsiooni keskmes on spetsialiseerunud immuunrakud ehk regulatoorsed T-rakud, mille avastamine ja funktsiooni mõistmine on oluliselt muutnud meie arusaama immuuntolerantsusest (1).

Immuunsüsteem peab iga päev toime tulema lugematute mikroobidega, millest paljud jälgendavad inimese rakke, et jääda märkamatuks. Kuidas aga suudab immuunsüsteem otsustada, mida rünnata ja mida kaitsta? Just seetõttu peab immuunsüsteemi tegevus olema äärmiselt täpselt reguleeritud, sest vastasel juhul võib see pöörduda organismi enda kudede vastu. Aastaid arvati, et immuuntolerantsus tekib peamiselt harknäärmes, kus potentsiaalselt ohtlikud immuunrakud elimineeritakse. Sakaguchi näitas aga 1995. aastal, et immuunsüsteemi reguleerimine on märksa keerukam. Ta avastas senitundmatu immuunrakkude rühma, mis toimivad justkui valvurid, jälgides

teisi immuunrakke ja takistades neil organismi enda kudesid ründamast, hoides ära autoimmuunhaiguste tekke (2). Ta kirjeldas CD4+CD25+ T-rakkude alamhulka ning tõestas hiljem, et tegemist on regulatoorsete T-rakkudega (Treg rakud). See avastus tõi termini Treg-rakud laialdaselt kasutusse teadusringkondades (3).

2001. aastal täiendasid Brunkow ja Ramsdell seda avastust, tuues esile FOXP3 geeni rolli. Nad leidsid, et mutatsioon selles geenis muudab hiired äärmiselt vastuvõtlikuks autoimmuunhaiguste suhtes ning et sama geeni defektid inimestel põhjustavad rasket haigust nimega IPEX-sündroom (4). Hiljem tõestas Sakaguchi, et FOXP3 juhivad Treg-rakkude arengut ja toimimist. Tema tööühm näitas, et FOXP3 avaldub selektiivselt CD4+CD25+ T-lümfotsüütides ning et FOXP3 retroviiruslik ülekandmine muudab tavalised CD4+ T-rakud Treg-rakkudeks (5). Sõltumatult näitas Ramsdelli rühm, et FOXP3 puudub nn *scurfy*-hiirtel ning et FOXP3 ülekspressioon suurendab Treg-rakkude hulka (6).

Laureaatide töö pani aluse perifeerse immuuntolerantsuse uurimisvaldkonnale ning avas uusi terapeutilisi võimalusi autoimmuunhaiguste, vähi ja elundisiirdamise ravis. Treg-rakkude parem mõistmine suurendab potentsiaali rakendada nende toimet, et kaitsta organismi autoimmuunsuse ja immuunpatoloogia eest ning tagada immuunsüsteemi tasakaal.

LCD – EI-EI, MITTE NEED EKRAANID ...

2025. aasta Albert Laskeri baasmeditsiini auhind (7) anti Dirk Görlichile (Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences, Göttingen) ja

Steven L. McKnightile (UT Southwestern Medical Center, Dallas) nende murranguliste avastuste eest, mis paljastasid valkude madala keerukusega domeenide (*low complexity domains*; LCD) struktuurid ja rollid. Need seni „korrapäratuteks“ peetud aminohappelised lõigud osutusid hoopiski rakkude sisemise korralduse ja transpordi kesketeks teguriteks.

Görlich (8) uuris tuumapooride FG-kordustega nukleoporiine ja näitas, et nende LCDd loovad hüdrofoobsete koostoimete abil valikulise barjääri, mis laseb läbi ainult spetsiaalseid transportijavalke. Ta avastas, et need LCDd võivad moodustada geele, mis mimikeerivad tuumapoori käitumist: tavalised makromolekulid tõrjutakse eemale, samas kui transportijad saavad barjääri n-õ sulanduda ja seejärel koos oma kaubaga tuuma liikuda. Nii selgitas ta sajandeid segadust tekitanud tuumatranspordi mehhanismi.

McKnight (9) jõudis LCDde olulisuseni, uurides RNAGA seotud valke. Ta leidis, et paljude RNA-seoseliste valkude LCDd on võimelised moodustama membraanita tilku ja graanuleid, mis saavad rakus kiiresti tekkida ja hajuda. Tema töö tõestas, et need ajutised struktuurid põhinevad rist-beeta-tüüpi nõrkadel vesiniksidemetel, samalaadsetel nagu amüloidides, ent pöörduvatel ja hoolikalt reguleeritavatel. Rist-beeta sidemed tekivad siis, kui valguahelad moodustavad üksteise peale ladustudes tiheda kiulise võrgustiku. Olenevalt sellest, kui tugevalt ahelad üksteisega seonduvad, võib tulemus olla kas väga stabiilne (nagu amüloidkiudude puhul) või paindlik ja lühiajaline (nagu LCD-valkudes). Lisaks näitas McKnight, et teatud haigusi põhjustavad just

¹ Tallinna Tehnikaülikooli keemia ja biotehnoloogia instituut,

² Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut,

³ Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliinik,

⁴ Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut,

⁵ Tartu Ülikooli genoomika instituut

Kõik autorid on Eesti inimesegeneetika ühingu juhatuse liikmed

LCDsid stabiliseerivad mutatsioonid (näiteks Charcot'-Marie'-Toothi tõbi, frontotemporaalne dementsus ja Pageti tõbi), mis rikuvad nende normaalse dünaamilisuse.

Görlichi ja McKnighti uuringud on muutnud arusaama rakust: 15–20% valkudest sisaldab LCDsid, mis võimaldavad rakkudel luua paindlikke, ajutisi ja elutähtsaid struktuure väljaspool klassikalisi membraaniga organelle.

LAHENDUS DIAGNOSTILISELE ODÜSSEIALE – GENOOMI ÜLIKIIRE SEKVENEERIMINE?

Broad Clinical Labs teatas 2025. aasta oktoobris Guinnessi maailmarekordi saavutamisest, viies läbi seni kiireima inimese kogu genoomi järjestamise (*whole genome sequencing*, WGS) ja analüüsi. Uus rekord, ajaga vähem kui neli tundi, ületas varasema, mis oli viis tundi ja kaks minutit. Koostöös Roche Sequencing Solutionsi ja Boston Children's Hospitaliga kasutati Roche'i arenduses olevat SBX-tehnoloogiat ning optimeeritud töövoogu, mis võimaldas protsessi kiirendada.

Oluline samm oli näidata, et sama päeva jooksul on võimalik vereproovist saada geneetilise analüüsi raport, mis on kriitilise tähtsusega vastsündinute intensiivravis. Praegu kestab genoomi järjestamine ja analüüs tavaliselt kaks kuni viis päeva, kuid uus lähenemine vähendab ajakulu märkimisväärselt. See võib tähendada kiiremat diagnoosi, täpsemaid raviplaane ja aitab vältida tarbetuid protseduure.

Uuring avaldati ajakirjas *New England Journal of Medicine* (10). Niall Lennon, Broad Clinical Labs'i teadusjuht, rõhutas, et kiire järjestamine ja tõlgendamine tähistavad geneetiliste analüüsides suuremat rolli intensiivravis. Monica Wojcik Boston Children's Hospitalist lisas, et genoomi tulemuste selgumine sama ajaraami jooksul kui teiste rutiinsete testide vastuste saamine võib muuta kogu geneetilise meditsiini paradigma.

Vastav tehnoloogia ei ole veel ametlikult turule jõudnud, kuid Roche on kinnitanud, et seadmed peaksid olema kasutusvalmis 2026. aastal. See läbimurre sillutab teed tulevikule, kus geneetiline teave saab toetada kiireid ja elupäästvaid otsuseid kliinilises keskkonnas.

Lisaks oli 2025. aasta märgiline WGS-metoodikale. Nimelt pakkus WGS kiiret ja skaleeritavat analüüsi personaalseteks vähiravimeetoditeks ja geneetiliseks profileerimiseks. Nanopooride ja ühe molekuli tehnoloogia areng parandas täpsust ja kiirust muu hulgas ka tervishoius. Ülemaailmsed investeeringud soodustasid selle kasutuselevõttu peale alusuuringute ka tavapärase kliinilises praktikas. Kolmik-WGSi võrdluskatsel näitasid Lucca jt (11), et WGSi kasutamine esimese diagnostilise metoodikana saavutas 57% diagnostilise määra võrreldes viimase astme testmetoodikana, kusjuures ligikaudu 19,8% põhjuslikest variantidest jäi kogu eksoomi sekveneerimisel tuvastamata.

SENI TUNDMATUD GENOOMIPIIRKONNAD LAHENDATUD

2025. aasta juulis ajakirjas *Nature* avaldatud uuringus (12) kirjeldati seni kõige terviklikumat ja komplekssemat inimese täisgenoomi. Töö põhines 65 inimese täisgenoomi järjestamisel, hõlmates viit kontinentaalset rühma ja kokku 28 erinevat populatsiooni. See võimaldas esmakordselt süsteemselt analüüsida geneetilist mitmekesisust üle maailma ning täita suure osa varasematest lünkadest inimese kogugenoomi järjestustes.

Uuringu keskmes olid nn struktuursed variandid, mis on pikad, keerukad ja kordusrikkad DNA-lõigud, mida varasemad tehnoloogiad ei suutnud usaldusväärselt lugeda. Need variandid võivad hõlmata suuri DNA-alasid ning esinevad erinevate ümberkorras-tustena nagu deletsioonid, duplikatsioonid, insertioonid, inversioonid ja translokatsioonid. Struktuursed

variandid tekivad peamiselt DNA paljundamise ja parandamise käigus ning võivad suurendada haigusrisi, pakkuda kaitsvat mõju või jääda näiliselt neutraalseks.

See uuring suutis tuvastada 1852 varem tundmatuks jäänud keerukat struktuurset varianti ning hinnanguliselt kaardistada üle 95% kõigist struktuursetest variantidest igas analüüsitud genoomis. Nii on võimalik analüüsida seni tundmatuks jäänud seoseid ning aidata selgitada, miks teatud haigused esinevad mõnes populatsioonis sagedamini kui teistes. Olulise saavutusena järjestati täielikult Y-kromosoom 30 mehe genoomis telomeerist telomeerini. Senini on see pakkunud väljakutseid, kuna selles kromosoomis esineb ohtralt kordusjärjestusi. Lahendati ka immuunsüsteemiga seotud suur ja äärmiselt muutlik peamise koesobivuskompleksi (MHC; *Major Histocompatibility Complex*) piirkond 6. kromosoomil, mis on seotud vähi, autoimmuunhaiguste ja enam kui 100 muu haigusega. Lisaks kaardistati 12 919 mobiilset DNA-elementi (transposooni), mis moodustasid ligi 10% kõigist struktuursetest variantidest, sealhulgas ka kromosoomide tsentromeerides.

Uuringu tulemused viivad täppismeditsiini oluliselt edasi ja aitavad tagada, et tulevased geneetilised avastused põhinevad uutel kuldstandarditel. Uuringu meetodid on avatud kasutamiseks kõigile teadlastele.

UUS ORGANELL INIMESTE RAKKUDES – HEMIFUSOOM

2025. aasta mais avaldati ajakirjas *Nature Communications* teadusmaailmas üllatust pakkunud artikkel (13), kus kirjeldati senini tundmatut organelli inimeste rakkudes – hemifusoomi. Seda küllaltki väikest organelli (läbimõõduga ligikaudu 100 nm) õnnestus teadlastel visualiseerida tänapäevase krüoelektron-tomograafiaga – kuvamistehnikaga, mis võimaldab hetkega külmutatud rakkudest teha nanomeetrise lahutusvõimega 3D-ülesvõtteid. Tänu

sellisele lähenemisele said teadlased näha detailseid rakustruktuure peaaegu loomulikus olekus ehk ilma moonutusteta, mida teised tehnikad sageli keemiliste ainetega tekitavad. Sellised rakustruktuurid olid tavalise mikroskoopia puhul jäänud tähelepanuta.

Miks on avastatud hemifusoom oluline avastus? Hemifusoomid on vesiikulite kompleksid, mis toimivad justkui taaskasutuskeskuste või laadimisplatvormidena rakus, kus toimub kauba sorteerimine, taastöötlamine ja eemaldamine. Kuna kuni 10% raku perifeerias asuvatest vesikulaarsetest organellidest on hemifusoomid, tundub, et neil on keskne roll raku tervise säilimisel. Töökorras ja defektsete hemifusoomide täpsem uurimine aitab teadlastel paremini mõista erinevaid endomembraanisüsteemi haigusi, nagu neurodegeneratiivsed haigused (nt Alzheimeri ja Parkinsoni tõbi), viirusnakkused, teatud vähkkasvajad; ning haruldasi geneetilisi haigusi nagu Hermansky-Pudlaci sündroom. See omakorda võib viia uute strateegiateni keerukate haiguste ravis.

RAUAPUUDUS VÕIB TEKITADA HÄIREID EMBRÜOTE SOO KUJUNEMISEL

Osaka Ülikooli teadlased avaldasid 2025. aasta juunis ajakirjas *Nature* intrigeeriva teadusartikli (14), kus näitasid esimest korda, et imetajate soo kujunemist saab mõjutada keskkonnateguritega. Nimelt leiti, et raua metabolism mängib olulist rolli hiirte soo kujunemisel. Isastel (XY-genotüübiga) hiire (ka inimese) embrüotel on Y-kromosoomi lühikese öla sugu määravas piirkonnas paikneva SRY geeni aktivatsioon ülioluline, kuna lülitab sisse testiste arenguraja. SRY geeni aktivatsioon on seotud raua tasemega. SRY lookus on histoonide metülatiooni abil transkriptsiooniliselt vaigistatud enamikus rakkudes. Kui areng on jõudnud sinnamaani, et vastavalt sugukromosoomidele (XY-embrüol)

kaivitatakse bipotentsiaalses veel sooliselt eristumata gonaadis testise arenguprotsessid, siis histoonid demetüleeritakse ning SRY geen aktiveeritakse. Isastel hiirtel vastutab selle eest histooni demetülaas KDM3A, mis vajab rauda ensümaatiliseks aktiivsuseks. Teadlased tekitasid *Tfrg*^{-/-} (transferriini retseptor, mis vastutab raua ainevahetuse regulatsiooni eest) mutantsed hiired, kellel oli rauapuuduse tõttu histoonide demetülatatsioon takistatud ja seetõttu ka SRY geeni aktivatsioon vähenenud. SRY puudulik ekspressioon põhjustas omakorda osal XY-embrüotel soo kujunemise häireid, mistõttu aktiveeriti emasso arengurada.

Et kinnitada raua olulisust, tekitasid teadlased tiinetel hiirtel rauapuuduse niimoodi, et toitsid neid spetsiaalsete raudkelaatoritega ning täheldasid, et mõnel XY-vastsündinud loomal olid testiste asemel kujunenud hoopis munasarjad. Ema rauapuudus põhjustas SRY ekspressiooni vähenemise XY embrüotes 60% võrra, mille tulemuseks kujunesid nn ovo-testised, mis sisaldasid nii isas- kui ka emassoole omaseid somaatilisi rakke. Kui korraldi rauapuuduse katset rauavaese dieedi abil, siis märgati soovahetust ainult neil XY-embrüotel, kellel puudus üks koopia *Kdm3a* geenist. Kokkuvõtvalt näidati, et ebapiisav tiinuseaegne raua kogus vähendab SRY aktiivsust ja võib põhjustada häireid soo kujunemise protsessides. Arvatakse, et rauapuudus mõjutab umbes 40% rasedatest naistest kogu maailmas, ent enne seda uuringut ei olnud teaduslikult tõestatud ühtegi toitumisega seotud mõju soolisele arengule. Kuigi uuring viidi läbi hiirtel ja selle kohaldatavus inimestele on vaja veel kindlaks teha, tekitavad avastused olulisi küsimusi seoses ema toitumise võimalike mõjudega loote arengule.

PSÜHHIAATRILISTE HÄIRETE JAGATUD GENEETIKA

Psühhiaatrilised haigused mõjutavad elu jooksul suurt osa rahvastikust

ning paljudel esinevad erinevad vaimse tervise probleemid koos, mistõttu võib diagnoosimine osutuda keeruliseks. Olukorra muudab keerulisemaks tõsiasi, et psühhiaatrilisi probleeme diagnoositaksegi erinevate kaebuste ja sümptomite põhjal, kuna allolevad patoloogilised mehhanismid on sageli teadmata. Samas on viimastel aastatel leitud sadu psühhiaatriliste diagnoosidega seotud geenivariante, mis võivad anda vihjeid seotud molekulaarsete protsesside, raku-tüüpide ja neurobioloogia kohta. Samad uuringud on leidnud, et psühhiaatrilised häired on omavahel tugevalt geneetiliselt korreleeritud, s.t jagavad paljusid geneetilisi riskitegureid.

Rahvusvaheline teadlasrühm avaldas nüüd seni suurima analüüsi (15), mis hõlmas rohkem kui miljoni inimese geenianalüüsi ning 14 erinevat psühhikahäiret. Teadlased keskendusid iga haiguse kontekstis unikaalsete ning erinevate diagnooside vahel jagatud geneetiliste riskitegurite kaardistamisele. Uuringust selgus, et psühhiaatrilised häired jagavad suures ulatuses sama geneetilist riski ja koonduvad tavalikult viide suuremasse rühma. See tähendab, et praegused diagnostilised lähenemised ei kajasta hästi haiguste tegelikku bioloogiat.

Nn kompulsiiivsuse rühma kuuluvad *anorexia nervosa*, obsessiiv-kompulsiiivne häire, Tourette'i sündroom ja vähesel määral ärevus. Skisofreenia-bipolaarsuse rühma kuuluvadki need kaks diagnoosi ning neuroarengu rühma liigitusid autismispektri häired ning aktiivsuse ja tähelepanuhäire. Depressioon, posttraumaatiline stressihäire ja ärevushäired liigitusid nn internaliseerivasse rühma ning erinevad sõltuvushäired (alkoholism, kanepi-, tubaka- ja opioidisõltuvus) moodustasid omaette alarühma. Leiti, et väga vähesed geneetilised riskitegurid on diagnoosipsühiatrilised. See viitab, et kuigi diagnoosimisel kasutatav DSM-klassifikatsioon võib olla asjakohane kliinilises praktikas,

ei peegelda see bioloogilist tegelikust. Geneetilisest vaatenurgast moodustavad psüühikahäired pigem pideva spektri kui selgelt eristuvad haigused.

Igale tuvastatud rühmale oli omane ka spetsiifiline bioloogiline signatuur. Näiteks on skisofreenia-bipolaarse rühma geenid pigem avaldunud eksitatorsetes neuronites ja reaalsuse töötlemisega seotud ajupiirkondades. Neuroarengulise rühma geenid kattuvad osaliselt kompulsivse ja skisofreenia-bipolaarse rühma geenidega ning see peegeldab jagatud arengulisi protsesse. Internaliseeriva grupi geenid on peamiselt seotud mitteneuraalsete gliiarakkudega, mis viitab sellele, et tujuhäired ja ärevus on rohkem seotud aju infrastruktuuriga ja vähem signaali edastavate rakkudega. Sõltuvushäirete rühma geneetika aga on tugevalt seotud sotsiaal-majanduslike teguritega, näiteks sissetulek ja vaimne võimekus, mis viitab sellele, et selle rühma geneetilised riskitegurid sõltuvad teiste gruppidega võrreldes enam keskkonna ja geneetika interaktsioonidest.

Kõikide psühhiaatriliste häirete rühmade geenidele oli omane geenide avaldumine peamiselt lootelise arengu käigus ning see viitab varase arengu tähtsusele psühhiaatriliste häirete kujunemisel. Küll aga leiti, et psühhiaatriliste häirete geneetilised riskitegurid on seotud ka tunnustega nagu vaimne võimekus, uni, isiksus ja käitumine, ning need seosed ei ole oma olemuselt negatiivsed. Näiteks on skisofreenia-bipolaarse rühma geneetika positiivselt korreleeritud loovuse ja järjepidevusega.

Kokkuvõttes viitab uuring vajadusele liikuda psühhiaatrias diagnoosipõhiselt mõtlemiselt spektrite poole, mis võiks tulevikus parandada nii teadusuuringuid, riskiennetust kui ka arusaamist vaimsest tervisest kui inimliigi mitmekesisuse loomulikkuse osast.

KIRJANDUS

1. Scientific background to the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025: Immune tolerance. The identification of regulatory T cells and FOXP3. G.K. Hedestam, O. Kämpe. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2025/advanced-information>.
2. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151–64.
3. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000;101:455–8.
4. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001;27:68–73.
5. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057–61.
6. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337–42.
7. Görlich D, McKnight SL. Structures and functions of low-complexity domains. 2025 Albert Lasker Basic Medical Research Award. <https://laskerfoundation.org/winners/structures-and-functions-of-low-complexity-domains/>.
8. Ng SC, Güttler T, Görlich D. Recapitulation of selective nuclear import and export with a perfectly repeated 12mer GLFG peptide. *Nat Commun* 2021;12:4047.
9. Kato M, Han TW, Xie S, et al. Cell-free formation of RNA granules: low complexity sequence domains form dynamic fibers within hydrogels. *Cell* 2012;149:753–67.
10. Wojcik MH, Larkin K, Cipicchio M, et al. Toward same-day genome sequencing in the critical care setting. *N Engl J Med* 2025;393:2063–5.
11. Lucca C, Rosina E, Pezzani L, et al. First-tier versus last-tier trio whole-genome sequencing for the diagnosis of pediatric-onset rare diseases. *Clin Genet* 2025;108:412–21.
12. Logsdon GA, Ebert P, Audano PA, et al. Complex genetic variation in nearly complete human genomes. *Nature* 2025;644:430–41. Erratum in: *Nature* 2025;645:E6.
13. Tavakoli A, Hu S, Ebrahim S, Kachar B. Hemifusomes and interacting proteolipid nanodroplets mediate multi-vesicular body formation. *Nat Commun* 2025;16:4609.
14. Okashita N, Maeda R, Kuroki S, et al. Maternal iron deficiency causes male-to-female sex reversal in mouse embryos. *Nature* 2025;643:262–70.
15. Grotzinger AD, Werme J, Peyrot WJ, et al. Mapping the genetic landscape across 14 psychiatric disorders. *Nature* 2025. Doi: 10.1038/s41586-025-09820-3. Epub ahead of print. PMID: 41372416.