

<https://helda.helsinki.fi>

Biolääketieteen tutkimuksen suuntia 2020-luvulla

Kere, Juha

2022

Kere, J 2022, ' Biolääketieteen tutkimuksen suuntia 2020-luvulla ', Suomen lääkärilehti ,
Vuosikerta. 77 , Nro 23-24 , Sivut 1096-1099 . <
<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2022/SLL23-24-2022-1096.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/347088>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.



Juha Kere

LKT, professori
Karolinska Institutet,
Folkhälsanin
tutkimuslaitos ja
Helsingin yliopisto

Biolääketieteen tutkimus etenee – läpimurtoja luvassa

Maailman vanhin solulinja täyttää pian 80 vuotta, ja biolääketieteen tutkimus etenee kiihtyvällä vauhdilla. Uusia läpimurtoja on luvassa. Mistä ne syntyvät ja mihin sairauksiin?

KIRJALLISUUTTA

- 1 Skloot R. The immortal life of Henrietta Lacks. Crown Publishers 2010.
- 2 Collins F. Has the revolution arrived? Nature 2010;464:674–5.
- 3 The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 2007;447:661–78.
- 4 Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I ym. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. Nature 2014;507:455–61.
- 5 Mars N, Koskela JT, Ripatti P ym. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. Nature Med 2020;26:549–57.
- 6 Sakaue S, Kanai M, Karjalainen J ym. Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan. Nature Med 2020;26:542–8.
- 7 Sud A, Turnbull C, Houlston R. Will polygenic risk scores for cancer ever be clinically useful? Precis Oncol 2021;5:40.
- 8 Elliott LT, Sharp K, Alfaro-Almagro F ym. Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank. Nature 2018;562:210–6.
- 9 Akbari P, Gilani A, Sosina O ym. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. Science 2021;373:eabf8683.
- 10 Sun BB, Kurki MI, Foley CN ym. Genetic associations of protein-coding variants in human disease. Nature 2022;603:95–102.
- 11 Hingorani AD, Kuan V, Finan C ym. Improving the odds of drug development success through human genomics: modelling study. Sci Rep 2019;9:18911.

Henrietta Lacks kuoli syöpään vuonna 1951 (1). Hänen kasvainpalastaan syntyi ensimmäinen solulinja, HeLa, joka on yhä tutkimuskäytössä. Hakusana ”HeLa cells” tuottaa nyt yli 110 000 artikkeliosumaa. American Type Culture Collection, joka on yksi suurista solupankeista, tarjoaa tutkijoiden käyttöön nykyään noin 1 800 ihmissolulinjaa. Mitä muita mullistavia, mutta arkipäivän tutkimustyöstä syntyneitä keksintöjä meillä nyt onkaan?

Assosiaatiotutkimusten hyökyaalto ja geeniriskit

Yhdysvaltain genomiprojektin johtaja **Francis Collins** arvioi vuonna 2010, että ennustavia geenitestejä käytettäisiin noin tusinassa tavallisia sairauksia vuoteen 2020 mennessä. Monille eivät suunnattuja ehkäiseviä menetelmiä, ja lääkärin harjoittaisivat laajasti geneettistä lääketiedettä (2). Toiveet ovat jääneet puolitiehen, vaikka olemmekin oppineet paljon.

Innostusta ruokkivat genomilajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS, genome-wide association study), joilla paikannetaan tavallisten sairauksien riskigenejä (3). Nyt GWAS-julkaisuja on yli 51 000.

Useimmat GWAS-osumat eivät kuitenkaan kohdistu geeneihin. Sen sijaan geenien väliset alueet, joita usein kutsutaan ”roska-DNA:ksi”, selittävät potilas- ja verrokkiryhmien välisiä geneettisiä eroja. Niissä sijaitsevat niin sanotut vahvistajajaksot (enhancer), jotka vaikuttavat geeneihin (4). Vahvistajajaksojen tutkimus on nykyisiä painopistealueita.

Tavallisten sairauksien geenimerkit vaikuttavat riskiin vain vähän. Voitaisiko tarkkuutta lisätä yhdistämällä lukuisien heikkojen geenimerkkien lukemat niin sanotuksi polygeeniseksi riskiluvuksi (polygenic risk score, PRS)?

Tutkimukset ovat osoittaneet muuta. Suomalaiseen aineistoon perustuvassa työssä

analysoitiin yli 135 000 osanottajan kliinisiä ja geenitietoja (5). PRS-määrittäminen lisäsi kliinisten riskiarvioiden tarkkuutta parhaimmillaan vain muutaman prosentin tai jopa heikensi sitä hieman. Toisessa tutkimuksessa havaittiin, että kliinisten laboratoriomittausten ja vastaavien PRS-lukujen välillä ei ollut merkitsevää korrelaatiota eliniän ennustajina (6). Seerumin pieni albumiinipitoisuus ennusti lyhyttä elinikää – arvatenkin maksan toiminnan mittarina – kun taas albumiinin PRS ei ollut elinikään yhteydessä.

Miksi geenit eivät ennusta tätä paremmin monitekijäisiä sairauksia? Geenien ja ympäristön lisäksi sattumalla on suuri vaikutus elimistön kehityksessä. Sattuman vaikutus näkyy mutaatioissa, joista syövät saavat alkunsa. Rinta- ja suolistosyöpien korkean riskin mutaatioiden seulonta voisi olla perusteltua, mutta PRS:t eivät tuo juurikaan lisäarvoa (7).

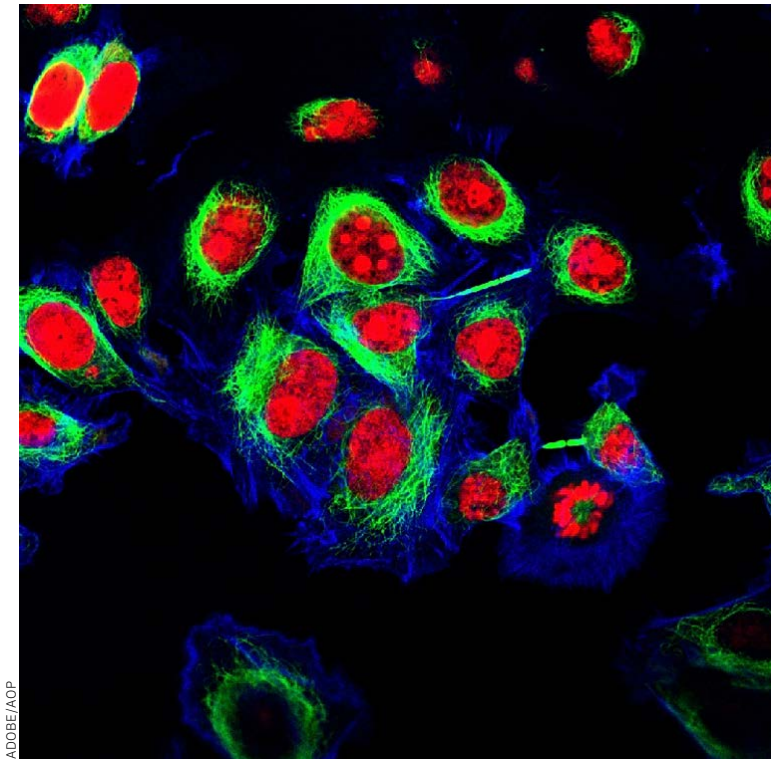
Monissa elimistön mekanismeissa lopputulokset ovat ennustamattomia. Useimmat aivojen rakennepiirteet ovat vain niukasti perinnöllisiä (8). Elimistön haarautuvat rakenteet ovat muodoltaan ennakoimattomia. Jokainen voi verrata kämmenselkiensä erilaisia laskimokuvioita. Samat geenit, sama elinympäristö.

Immuunijärjestelmä muuntuu jatkuvasti kohtaamiemme antigeenien perusteella. Lopputulos kaikkien näiden suhteen on ennakoimaton. PRS ei ennakoisi sitä, milloin jokin tietty sepelvaltimon plakki tulehtuu ja repeää aiheuttaen sydäninfarktin.

Harvinaisista mutaatioista apu lääkekehitykselle

Suuria potilaskohorteja sekvensoimalla löytyy harvinaisia mutaatioita, jotka voivat paljastaa uusia säätelytoimintoja.

Perimän vaikutuksia painoindeksiin tutkittiin yli 650 000 osanottajan aineistolla (9).



ADOBE/AOP

HeLa-soluja.

- 12 Rodin S, Antonsson L, Niaudet C ym. Clonal culturing of human embryonic stem cells on laminin-521/E-cadherin matrix in defined and xeno-free environment. *Nature Commun* 2014;5:3195.
- 13 Lancaster MA, Renner M, Martin C-A ym. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* 2013;501:373–9.
- 14 Sawai T, Sakaguchi H, Thomas E, Takahashi J, Fujita M. The ethics of cerebral organoid research: being conscious of consciousness. *Stem Cell Reports* 2019;13:440–7.
- 15 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M ym. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861–72.
- 16 Nobel-säätiö: fysiologian tai lääketieteen palkinto 2012. www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-medicineprize2012.pdf
- 17 Balboa D, Barsby T, Lithovius V ym. Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. *Nat Biotechnol* 2022. DOI:10.1038/s41587-022-01219-z

228:lla oli harvinainen GPR75-geenin mutaatio ja kaksi yksikköä keskimääräistä pienempi painoindeksi. Koko joukosta ylipainoisia oli yli 30 %, mutaation kantajista 20 %. Mutaation kantajista yli 40 % oli normaalipainoisia, muista hieman alle 30 %.

Vahvistajaksojen tutkimus on nykyisiä painopistealueita.

Tutkijat poistivat vastaavan GPR75-geenin hiiriltä ja altistivat ne 14 viikon ajan rasvapitoiselle ruokavaliolle. Verrokkihiiret kaksinkertaistivat painonsa, kun poistogeenisten painonnousu oli alle puolet tästä.

GPR75-geeni ilmenee aivoissa. Se kuuluu G-proteiinikytkentäisten reseptorien (GPR) yli 800 geenin perheeseen. Ne ovat tavallisia lääkevaikutuskohteita; yli 100 lääkettä kohdistuu eri GPR-geeniperheen jäseniin. GPR75:n estolääkkeet voisivat toimia yleisesti painonhallintaa auttavina lääkkeinä, vaikka geenimutaatiot ovat harvinaisia.

Tutkimalla geenien harvinaisia koodaavia mutaatioita kahden maan aineistoissa löydet-

tiin satoja vihjeitä lääkekehityksen kohteista (10). Lääketeollisuus rahoittaa monia tämänkaltaisia hankkeita myös toivoen, että kliinisten kokeiden suuri hävikki heikon tehon vuoksi voitaisiin näin välttää (11).

Soluviljelyn kehitys ja solujen uudelleenohjelmointi

HeLa-soluja, kuten monia muitakin, viljellään usein muovin tai eläinperäisen valkuaisaineen päällä. Solujen väliaineella on kuitenkin monia säätelyvaikutuksia kasvutekijöiden lisäksi.

Soluviljelymenetelmiä on kehitetty kohti luonnollisempia olosuhteita. Alkion kantasolut kasvavat parhaiten oikeiden tyvikalvovalkuaisien pinnalla (12). Soluja voidaan kasvat- ta kolmiulotteiseksi rakenteiksi geelissä, jolloin ne voivat muodostaa pieniä ”minielimiä”, esimerkkinä aivo-organoidit (13). Niiden tutkimus on samalla herättänyt uusia eettisiä kysymyksiä: voiko soluviljelmissä syntyä tiedostavia hermokudoksia (14).

Solujen erilaistumisen on ajateltu olevan peruuttamatonta. **Shinya Yamanaka** työtovereineen onnistui kuitenkin ohjelmoimaan uudelleen hiiren ja myös ihmisen fibroblasteja alkiosolujen kaltaisiksi, monikykyisiksi kantasoluiksi (induced pluripotent stem cells, iPSC) (15). Yamanaka ja **Sir John Gurdon** – joka kumosi sammakon tumansiirron avulla erilaistumisen peruuttamattomuuden dogmin – saivat tutkimuksistaan jaetun Nobel-palkinnon (16).

Solujen uudelleenohjelmoinnin avulla voidaan kasvattaa monia lääketieteellisesti kiinnostavia solutyyppisiä, kuten insuliinia tuottavia beetasoluja, jotka ovat hormonaalisesti toiminnallisia (17). Varhaisalkion geenien tuntemus auttoi ohjelmoimaan uudelleen ihmisalkion 8-soluvaiheen kaltaisia soluja (18). Niiden avulla voidaan tutkia varhaisten alkiosolujen säätelyä ja erilaistumista.

Geenien muokkaus

Bakteerit ovat kehittäneet omat puolustusmekanisminsa viruksia vastaan. **Emmanuel Charpentier** löysi mekanismin, jonka avulla bakteerit pilkkovat virusten DNA:ta. Mekanis- mi tunnetaan lyhenteellä CRISPR/Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein). Yhdessä **Jennifer Doudnan** kanssa Charpentier kehitti sitten menetelmän minkä tahansa DNA-kohdan muokkaukseen soluissa; tämä tunnetaan parhaiten ”geenisaksina” (19).

Geenisaksista on toivottu keinoja perimän korjaukseen perinnöllisissä sairauksissa, mut-

- 18 Yoshihara M, Kirjanov I, Nykänen S ym. Transient DUX4 expression induces blastomere-like expression program that is marked by SLC34A2. *bioRxiv* 2021.08.25.457357 (lähetyt julkaistavaksi).
- 19 Nobel-säätiö. Kemian palkinto 2020. www.nobelprize.org/uploads/2020/10/advanced-chemistryprize2020.pdf
- 20 Weltner J, Balboa D, Katayama S ym. Human pluripotent reprogramming with CRISPR activators. *Nature Commun* 2018;9:2643.
- 21 Islam S, Kjällquist U, Moliner A ym. Characterization of the single-cell transcriptional landscape by highly multiplex RNA-seq. *Genome Res* 2011;21:1160–7.
- 22 Töhhönen V, Katayama S, Vesterlund L ym. Novel PRD-like homeodomain transcription factors and retrotransposon elements in early human development. *Nature Commun* 2015;6:8207.
- 23 Wagner M, Yoshihara M, Douagi I ym. Single-cell analysis of human ovarian cortex identifies distinct cell populations but no oogonial stem cells. *Nature Commun* 2020;11:1147.
- 24 The Tabula Sapiens Consortium. The Tabula Sapiens: A multiple-organ, single-cell transcriptomic atlas of humans. *Science* 2022;376:711.
- 25 Nobel-säätiö. Kemian palkinto 2014. www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-chemistryprize2014.pdf
- 26 Moen E, Bannon D, Kudo T, Graf W, Covert M, Van Valen D. Deep learning for cellular image analysis. *Nature Meth* 2019;16:1233–46.
- 27 Elemento O, Leslie C, Lundin J, Tourassi G. Artificial intelligence in cancer research, diagnosis and therapy. *Nature Rev Cancer* 2021;21:747–52.
- 28 Serruys PW, Hara H, Garg S ym. Coronary computed tomographic angiography for complete assessment of coronary artery disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:713–36.
- 29 Eiriksdottir T, Ardal S, Jonsson BA ym. Predicting the probability of death using proteomics. *Commun Biol* 2021;4:758.
- 30 Kere J. Muuttuvan elimistön geenitestit. *Duodecim* 2021;137:141–8.
- 31 Cohen JD, Li L, Wang Y ym. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926–30.

ta esimerkkejä on vähän joidenkin veritautien kokeellisten hoitojen lisäksi. Toisaalta ituradan perimän muokkaus ei edes ole sallittua. Menetelmää käytetään jatkuvasti tutkimuksen työkaluna. Sen avulla voidaan myös ohjata soluisa olevien geenien toimintaa vaikkapa solujen uudelleenohjelmointia varten (20).

Tutkimuskohteina yksittäiset solut

Soluja on vanhastaan luokiteltu niiden mikrokooppisen ulkonäön ja tyyppisiä valkuaisaineita tunnistavien vasta-aineiden avulla. Yksittäisten solujen ilmentämät geenit voidaan nyt luetteloida lähetti-RNA:n (mRNA) sekvensoinnin avulla (21). Näin olemme voineet selvittää alkiossa ensimmäisinä ilmentyvät geenit (22) ja ihmisen munasarjan solutyypit (23).

Käynnissä on suuri kansainvälinen hanke, Human Cell Atlas (24), jonka tavoitteena on luonnehtia elimistön kaikki solutyypit niiden mRNA-profilien perusteella. Hankkeessa on tällä hetkellä mukana yli 2 000 tutkijaa 75 maasta. Ymmärryksemme ihmisen fysiologiasta kasvaa nopeasti.

Yhä tarkempia kuvia ja keinoöly tulkinnan apuna

Kuvantaminen on kauan ollut keskeisiä tutkimuksen ja kliinisen päätöksenteon menetelmiä. Turun yliopistossa ensimmäiset mallilaitteensa rakentanut **Stefan Hell** onnistui murtamaan erotuskyvyn maagisen alarajan, valon aallonpituuden STED (stimulated emission depletion) -mikroskopiolla. Se huomioitiin Nobel-palkinnolla (25).

Mikroskooppikuvien tulkinta on patologien ominta alaa. Viime vuosina avuksi ovat tulleet kuvien laskennallinen tulkinta ja keinoöly. Kuvatiedostoja voidaan kerätä suurista kudospinnoista. Kuvien analysoinnissa käytetään hyväksi solujen toistuvia piirteitä ja silmän erotuskykyä tarkempaa värien tunnistamista. Keinoöly ja koneoppiminen löytävät yhteiset ja erottavat vähäiset piirteet (26,27). Yhdistämällä yhden solun RNA-sekvensointitekniikat kuvantulkintaan voimme ymmärtää kudosten hienorakennetta ja toimintaa paljon nykyistä tarkemmin.

Myös makroskooppinen kuvantaminen magneettikuvauksen sekä kerroskuvauksen avulla on saanut uutta tarkkuutta. Angiografiset kuvantamismenetelmät voivat toimia paljon PRS-lukuja parempina ja toimenpiteitä ohjaavina ensilinjan menetelminä sydäninfarktien ehkäisyssä (28). Uusimmat PET (positron emission tomography) -laitteistot voivat kuvantaa yhtäaikaa koko vartalon ja mahdollistavat eli-

mistön nopeasti muuttuvien ilmiöiden tutkimuksen suurella ajallisella tarkkuudella.

Veri voi kertoa enemmän

Verestä analysoidaan yhä uusia aineosia: tuhansia valkuaisaineita tai aineenvaihdunnan tuotteita kerralla tai vereen liuenneen DNA:n, cfDNA:n (cell-free DNA) ominaisuuksia.

Tutkittaessa yli 4 500 plasmaproteiinin pitoisuuden yhteyttä kuolemanriskiin, noin 200 proteiinin yhdistelmä tarkensi ennustetta noin 5 %:lla kliinisiin riskitekijöihin verrattuna (29). Tärkein yksittäinen ennusteproteiini oli kasvu- ja erilaistumistekijä GDF-15, joka lisääntyy voimakkaasti tulehduksessa, säätelee aivoissa ruumiinpainoa ja ilmentyy myös endoteelisolussa. Geeni on liitetty GWAS-tutkimuksessa raskauspahoinvointiin, mutta ei ikääntymisen ilmiöihin. Muuttuva proteomi kertoo enemmän kuin hedelmöityshetkellä määrättyvä genomi.

Solujen erilaistumisen on ajateltu olevan peruuttamatonta.

Syövät alkavat useimmiten sattumanvaraisista mutaatioista solujen kasvua säätelevissä geeneissä. Syöväälle ominaista on nopea kasvu, mutta myös runsas solukuolema. Hajoavista syöpäsoluista vapautuu DNA:ta, joka liukenee vereen cfDNA:ksi. Siitä suurin osa on peräisin valkosoluista, mutta muiden kudosten cfDNA:n osuus kasvaa monissa sairaustiloissa (30).

Tyyppillisten syöpämutaatioiden löytyminen cfDNA:sta paljastaa jo varhain myös sellaisia syöpiä, joiden seulonta muilla keinoilla on vaikeaa (31). Testi kelpaa todennäköisesti säännölliseen väestöseulontaan. Monet diagnostiikkayritykset ovat jo tuomassa sitä kliiniseen käyttöön.

Immuunijärjestelmä avuksi syövän hoidossa ja rokotteita syöpiin

Monet syöpälääkkeet ovat kohdesoluiltaan epätarkkoja, itsessään mutageenisia, ja syöpäsolujen valikoituminen johtaa kasvaimen uusiutumiseen. Sen sijaan immuunijärjestelmä voi käynnistää koko kehon laajuisen kohdennetun hyökkäyksen herkistyttyään vieraille syöpäantigeeneille.

Levinnyt melanooma on ollut yksi huonoennusteisimmista syövästä, mutta nykyään yli puolet potilaista paranee. Läpimurto saavutet-

32 Nobel-säätiö. Fysiologian tai lääketieteen palkinto 2018. www.nobelprize.org/uploads/2018/10/press-medicine2018.pdf

33 Lang F, Schrörs B, Löwer M, Türeci Ö, Sahin U. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. *Nature Rev Drug Discov* 21:261–82.

34 Laki terveystietojen toissijaisesta käytöstä 552/2019. www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2019/20190552

tiin yhdistämällä kahden eri immuunijärjestelmää säätelevän jarruproteiinin estolääkitys; näitä koodaavat geenit CTLA4 ja PD1. Niiden toimintaa estävien vasta-ainelääkkeiden avulla T-lymfosyytit saadaan aktivoitua tunnistamaan ja tuhoamaan melanoomasoluja. **James Allison** ja **Tasuku Honjo** palkittiin tutkimuksistaan Nobel-palkinnolla (32).

Avuksi ovat tulleet kuvien laskennallinen tulkinta ja keinoäly.

Tulokset ovat innostaneet myös muiden immuunijärjestelmän aktivointiin perustuvien syöpähoitojen kehittämiseen. Lupaavimpia näkymiä tarjoavat RNA-rokotteet. Syöpäsoluisa syntyy mutaatioiden seurauksena normaaleista poikkeavia valkuaisaineita (neoantigee-

neja), joita kohtaan voi kehittää RNA-rokotteita. Näiden avulla voidaan herättää elimistön T-soluvaste tuhoamaan erityisesti syöpäsolukkoa (33).

Lopuksi

Samalla kun tutkimusmenetelmät ovat kehittyneet, tutkimuksen valvonta on kiristynyt. EU:n yleinen tietosuojasetus (General Data Protection Regulation, GDPR) koskee kaikkia lääketieteen tutkijoita. Suomessa on astunut voimaan niin kutsuttu toisiolaki (34). Sen tarkoituksena oli helpottaa tutkimustyötä, mutta käytäntö on osoittautunut muuksi.

Tutkimusalojen nopea kehitys on luonut monia mahdollisuuksia, jotka koskettavat jokseenkin kaikkia lääketieteen erikoisaloja. Silti tutkimuksen voimavarat vähenevät koko maailman epävakaassa ilmapiirissä. Tutkimus tarjoaa mahdollisuuksia, mutta ne eivät toteudu ilman arkipäivän tutkimustyötä. ●

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia.

HIMSS 22

● **PRECONFERENCE**

14 June | 13:45–15:45 | Helsinki

Telehealth Masterclass

Beyond Technology: Blending Approaches and Perfecting Soft Skills for Optimal Use of Telehealth



Secure your **FREE** seat today
Places are limited.

WWW.HIMSS.ORG

HIMSS22 EUROPE PROMOTION – Claim your 20% discount to experience the full conference on 15–16 June
Simply register using the code **HED20*** when prompted during registration. (*applies to new registrations only)