

Suomessa sekvensoidaan tuhansien diabetes-potilaiden koko perimä ja etsitään geneettisiä riskitekijöitä

Diabetes on iso kansansairaus, mutta suuri haaste on myös tautiin liittyvät muut sairaudet. Diabeteksen liitännäissairauksia ovat mm. diabeettinen munuaistauti, diabeettinen retinopatia, sekä sepelvaltimotauti ja aivohalvaukset. Nyt Suomessa sekvensoidaan diabetes-potilaiden koko perimä ja etsitään geneettisiä riskitekijöitä.



Diabeetikoilla sydänsairauksien riski on paljon suurempi muuhun väestöön verrattuna. Kolmannes tyyppiin yksi eli nuoruus-tyypin diabeetikoista saa munuaissairauden, joka vaikuttaa suuresti kuolleisuuteen ja osaltaan myös sydänsairauksien riskiin. Retinopatia on ollut puolestaan merkittävin sokeuden aiheuttajista työikäisessä väestössä.

Suomalaisilla on maailman korkein ykköstyypin diabeteksen riski lapsilla ja nuorilla aikuisilla. Tyyppiin II diabetes mielletään usein enemmän länsimaiden elintasosairauksiksi, mutta suurimmat potilasmäärät löytyvät keskituloisista maista, ja yksittäisistä maista tilaston kärjessä on Kiina ja Intia.

”Diabeteksen yhteydessä puhutaan isoista ja vakavista komplikaatioista.

Nämä muut sairaudet vaikuttavat vahvasti sekä diabeetikon elämänlaatuun että elinajan odotteeseen,” sanoo geneettisen epidemiologian tutkija **Niina Sandholm** Folkhälsan-tutkimuskeskuksesta. Sandholm työskentelee FinnDiane-tutkimusprojektissa, jonka tavoitteena on löytää diabeteksen liitännäissairauksille altistavia perinnöllisiä ja ympäristöön liittyviä riskitekijöitä. FinnDiane-tutkimus on Helsingin yliopiston, HUS:n ja Folkhälsanin tutkimuskeskuksen yhteistyöprojekti.

Sandholmin mukaan geenitiedosta on hyötyä erityisesti nuorille potilaille jo varhaisessa vaiheessa ennen kuin riskitekijät ilmenevät.

”Tällä hetkellä geenitietoa hyödynnetään klinikassa lähinnä harvinaisten sai-

rauksien tapauksessa, mutta ryhmäämme tekemät ja aiemmin tehdyt tutkimukset tukevat kattavan geenitiedon hyödyntämistä myös yleisten sairauksien varhaisessa ennaltaehkäisyssä.”

Eräs suurimmista diabetekseen liittyvistä tutkimuksista

Vuonna 1997 professori **Per-Henrik Groopin** perustama FinnDiane on seurantatutkimus, johon osallistuu jo lähes 8000 diabetekseen sairastunutta. Potilasaineisto on saatu 80 sairaalasta ja terveyskeskuksesta eri puolilta Suomea. Se on yksi maailman laajimmista tyyppiin 1 diabeteksen ja sen liitännäissairauksien tutkimusaineistoista. Nyt tästä aineistosta sekvensoidaan yli 1800 potilaan koko perimä eli genomi.

Sandholm on aiemmin osallistunut tutkimusprojekteihin, joissa menetelmänä oli genominlaajuinen assosiaatiotutkimus (GWAS). Sitä käytetään erityisesti silloin, kun sairauden geneettinen tausta on monitekijäinen. Menetelmän avulla voidaan löytää sairastumisriskiä lisääviä tai sairaudelta suojaavia geenivariantteja. GWAS-menetelmässä osallistujien verinäytteistä mitataan geenivariantteja, joiden määrä vaihtelee sadoista tuhansista miljooniin. Potilaita on tuhansista satoihin tuhansiin.

Yli 5600 FinnDiane-potilaista tehty, toistaiseksi laajin sydänsairauksia ykköstyypin diabeetikoilla käsittelevä GWAS-tutkimus paljasti esimerkiksi uuden sydänsairauksiin liittyvän geneettisen lokuksen lähellä DEFB127-geeniä. Lokus on DNA-jakson sijaintipaikka kromosomissa. Jakson vaihtelua kutsutaan alleeliksi.

Samassa tutkimuksessa, jossa löydettiin DEFB127-geeni, löydettiin myös muita sydänsairauksille altistavia perintötekijöitä.

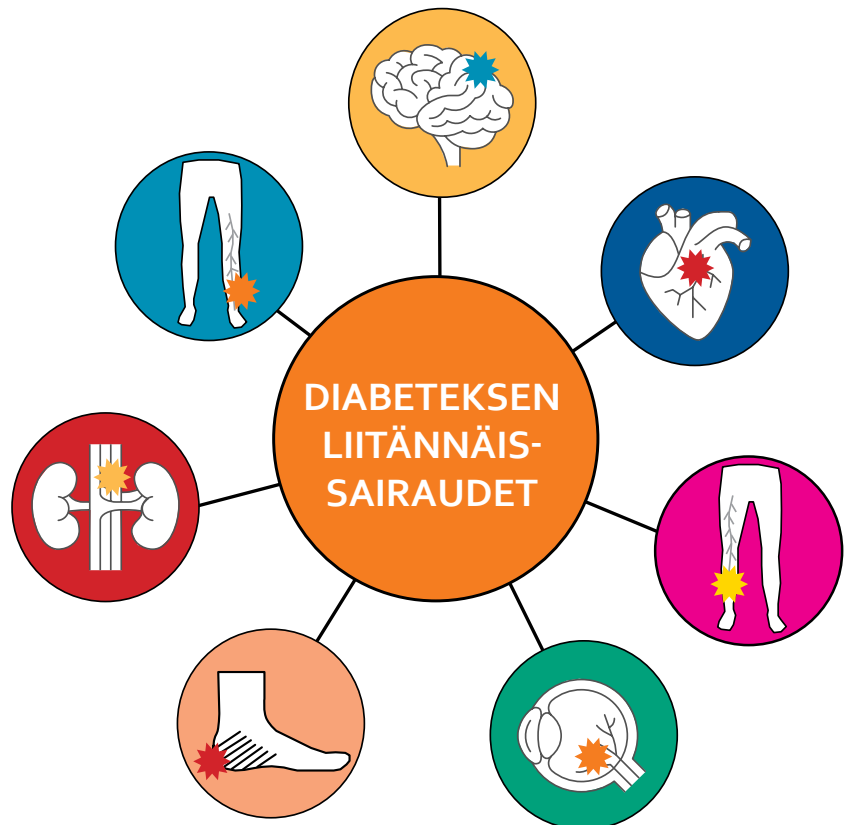
”Sydänsairauksille, kuten muillekin yleisille sairauksille on löydetty paljon altistavia perintötekijöitä, joista yksi vahvimista sijaitsee geenien CDKN2A ja CDKN2B alueella. Diabeetikoilla sydänsairauksien riski on paljon suurempi kuin muussa väestössä eikä niiden perintötekijöistä tiedetä paljoa, mutta näytimme tässä tutkimuksessa, että tuo sama CDKN2A/B geenialue vaikuttaa sydänsairauksien riskiin myös ykköstyypin diabetesta sairastavilla.”

Kolmanneksella tyyppin yksi diabeetikoista saa munuaistaudin. Joillekin voi kehittyä munuaisen vajaatoiminta, joka pahimmillaan voi johtaa keinomunuaishoitoon tai munuaisen siirtoon.

Toisessa tutkimuksessa analysoitiin eri datalähteitä yhdistäen 27 000 diabetekseen sairastuneen yhteyksiä munuaistautiin. GWAS on nopea ja taloudellinen menetelmä, mutta kaikkia variantteja ei sen avulla löydetä. Tätä yritetään nyt potilaan koko genomin sekvensoinnilla.

”GWAS-menetelmällä löydetyt variantit ovat useimmiten yleisiä, ja yksittäisten varianttien vaikutus sairastumisriskiin on varsin maltillinen.

Sekvensoinnin tavoitteena on löytää harvinaisia variantteja, joilla voi olla yksi-



400 miljoonaa ihmistä sairastaa maailmassa diabetesta. Puolella heistä on diabeteksen liitännäissairauksia. 35% heistä on geneettinen riski diabeettiseen munuaissairauteen (nefropatia). Muita ovat silmänsairaudet (glaukooma, retinopatia), diabeettiset jalkaongelmat, neuropatia (hermovaurio), aivoinfarkti, sydänkohtaus ja alaraajojen tukkiva valtimotauti.



lön kohdalla huomattavan suuri vaikutus sairauden puhkeamiselle. Pahimmillaan tällainen variantti voi estää koko proteiinin toiminnan.”

Valtava määrä dataa auttaa löytämään uusia variantteja

Sandholmin mukaan tutkimustulokset voivat auttaa sairastumisriskin ennakoimisessa tai viitoittaa tietä uusien lääkeaineiden kehittämiseksi.

”Laajempina tavoitteena geenitutkimuksessa on löytää sairastumisriskiin vaikuttavia tai sairauden aiheuttavia variantteja, jotta ymmärtäisimme paremmin diabeteksen liitännäissairauksien syntymekanismia.”

Pohjimmaisena tavoitteena on oppia ehkäisemään ja parantamaan diabeteksen liitännäissairaudet.

”Nyt luetaan koko DNA-sekvenssi kaikilta potilailta. Dataa tulee hirvuisen määrä,” Sandholm korostaa.

”DNA-dataa saadaan sekvensointilaitteesta 150 emäsparin pätkinä kerrallaan.

Tavoitteena on lukea jokainen DNA:n kolmesta miljardista emäsparista keskimäärin 30 kertaa tiedon varmistamiseksi, joten näitä 150 emäsparin pätkiä tulee yli 600 000 kullekin henkilölle.”

Sekvensoidut pätkät täytyy järjestää ihmisen referenssigenomin avulla oikeaan järjestykseen, jotta koko sekvenssi saadaan selvitettyä. Tämä vaatii valtavasti laskentakapasiteettia, jota saadaan Suomen ELIXIR-keskuksesta CSC:stä.

”Tarkoituksena on saada aineisto sellaiseen muotoon, että pystyttäisiin tietämään kulloisellakin potilaalla, mitkä emäsparien muutokset eli variantit liittyvät mihinkin sairauslajiin. Tavoitteena on se, että pystytään tunnistamaan harvinaisia variantteja, joita ei löydy GWAS-menetelmällä. Harvinaisia variantteja löytyy aineistosta vain muutamalta potilaalta.”

Variantit DNA:n emäsparijaksoissa eli snipit ovat tavallaan lopputulos datan käsittelystä.

”DNA-juoste on siis muutettu snippi-muotoon eli kullakin potilaalla voi olla al-

leeleja nolla, yksi tai kaksi varianttia. Nämä toimivat markkereina jotka selittävät mitä sairauksia variantti voi aiheuttaa.”

Tutkimusryhmä on jo saanut sekvensointua 600 potilaan koko genomin.

”Alustavia tulosten perusteella esimerkiksi aivohalvauksille löydettiin yksittäisiä variantteja, jotka selvästi liittyvät aivohalvauksien riskiin. Muutoksia löytyy myös geeneissä, jotka on aiemmin liitetty synnynnäisiin munuaissairauksiin. Nyt näyttää, että samoissa geeneissä olevat variantit myös vaikuttavat diabeettisen munuaissairauden syntyyn.”

Niina Sandholm ja hänen kollegansa tutkivat myös geenin proteiinia koodaavia osia sekä geenien säätelyalueita, jotka voivat liittyä sairauden riskitekijöihin.

”Geenien välissä oleva alue – 95% genomista – sisältää paljon säätelyalueita mikä kertoo, mikä geeni ilmenee missäkin kudoksessa. DNA sinällään on sama ihmisen jokaisessa solussa, mutta geenien säätely aiheuttaa sen, että silmistä tulee silmät ja munuaisista munuaiset. Tässä nämä gee-

nien säätelyalueet ja niiden muutokset ovat avainasemassa.”

Poikkeuksellisen mittava koko genomien sekvensointi

Suomessa eikä myöskään maailmalla ole tehty näin mittavaa koko genomien sekvensointia jollekin sairaudelle. Toistaiseksi hyvin vähän on tehty koko genomien sekvensointia.

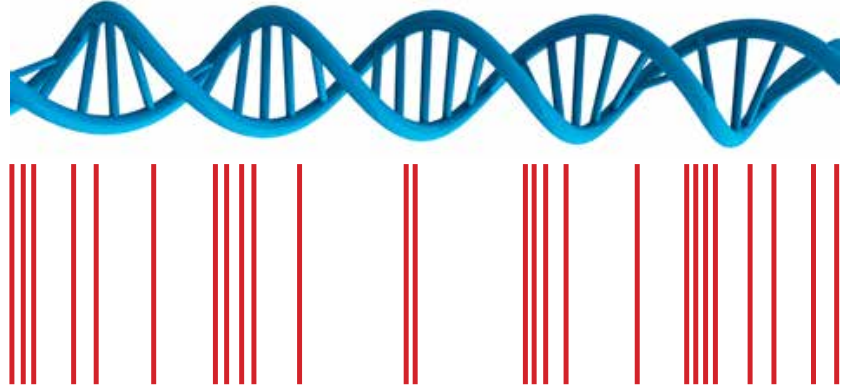
”Nyt trendinä on koko eksomin sekvensointi, jossa keskitytään proteiinia koodaaviin osiin. On vain ajan kysymys milloin kuitenkin näitä koko genomien sekvensointeja aletaan tehdä lisää. Myös ELIXIR panostaa ja kehittää koko genomien käsittelymenetelmiin ja genomidatan työstämismenetelmiä.”

CSC tarjoaa ePouta-palvelua sensitiivisen datan käsittelyyn. Virtuaalipalvelimet toimivat CSC:n laskenta-alustalla korotetun tietoturvan ePouta-pilvipalvelussa. Käyttäjän tarvitsemat pilviresurssit on yksilöity ja varattu asianomaiselle käyttäjälle, eriytettyinä CSC:n muusta laskentaympäristöstä. FinnDianen tutkimusryhmä käyttää Suomen molekyyliilääketieteen instituutin FIMM:n laskentaklusteria, joka on yhdistetty CSC:n sensitiivisen datan laskenta-alustaan ePoutaan valopolun kautta. Valopolku mahdollistaa projektin käyttämän datan nopeamman käsittelyn, koska laskentaresurssit skaalautuvat.

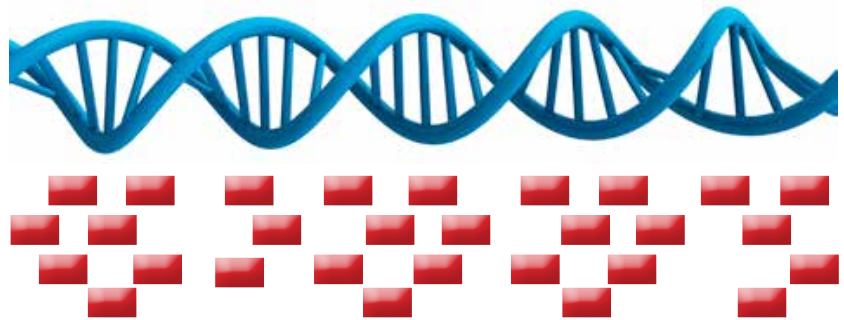
Tutkijoille on lisäksi allokoitu merkittävä tallennustila, jossa genomitiedot ovat.

Ari Turunen

GWAS-SEKVENSOINTI



KOKO GENOMIN SEKVENSOINTI



Koko genomien sekvensointi 1880 yksikölle, jolla on tyyppin 1 diabetes. Sekvenssi luetaan 150 DNA-emäsparin pätkissä. Keskimäärin jokainen emäspari luetaan 30 kertaa. Koska emäspareja on ihmisellä 3 miljardia, tämä tarkoittaa 600 miljoonaa luentakertaa/yksilö. Yhden genomien lukemiseen menee yksi päivä.

LISÄTIETOJA:

Folkhälsan
<https://folkhalsan.fi/fi/>

FinnDiane
<http://www.finn Diane.fi>

CSC - Tieteen tietotekniikan keskus Oy
on valtion omistama, opetus- ja kulttuuriministeriön hallinnoima, voittoa tavoittelematon osakeyhtiö. CSC ylläpitää ja kehittää valtion omistamaa keskitettyä tietotekniikkainfrastruktuuria.
<http://www.csc.fi>
<https://research.csc.fi/cloud-computing>

ELIXIR
rakentaa infrastruktuurin bioalan tutkimuksen tueksi. Se yhdistää 21 Euroopan maan ja Euroopan molekyylibiologian laboratorion EMBL:n johtavat organisaatiot yhteiseksi biologisen informaation infrastruktuuriksi. Sen Suomen keskus on CSC Tieteen tietotekniikan keskus Oy.
<http://www.elixir-finland.org>
<http://www.elixir-europe.org>

SUOMEN ELIXIR
Puh. +358 9 457 2821 e-mail: [servicedesk@csc.fi](mailto: servicedesk@csc.fi)
www.elixir-europe.org/about-us/who-we-are/nodes/finland

www.elixir-finland.org

ELIXIR PÄÄMAJA
EMBL-European Bioinformatics Institute
www.elixir-europe.org