

Yksittäisen solun sekvensointitekniikka mahdollistaa sairauksien yksilöllisen hoidon

Mullistava yksittäisten solujen RNA-sekvensointi (scRNA-seq) mittaa kaikkien geenien aktiivisuudet jokaisessa solussa erikseen, jolloin saadaan aiempaa tarkempi kuva solujen eroavaisuuksista. Tämä tekniikka tuo valtavasti uutta tietoa sairauksista, kuten syövästä. Syöpäsoluja on kasvaimessa miljoonia. Datan analysointi vaatii yhä enemmän laskentakapasiteettia ja tehokkaita algoritmeja, kun analysoitavien solujen ja yhdistettävien näytteiden määrät kasvavat.



RNA kuljettaa solussa valmistusohjeet DNA:sta proteiineihin. RNA vaikuttaa geenien ilmentymiseen, siis geeniä vastaavan proteiinin tuottamiseen. Yksisolutekniikalla pystytään mittaamaan kaikkien geenien RNA-tasot jokaisesta solusta erikseen.

Yhdestä potilaan kudoksenäytteestä voidaan nykytekniikoilla profiloida tuhansia, jopa kymmeniä tuhansia soluja. Näytteestä voidaan luotettavasti profiloida, minkä tyyppiä soluja se sisältää.

”Vaikka solut näyttäisivät mikroskoopin alla samanlaisilta, niiden tehtävä voi tulla täysin erilaiseksi, kun päästään katso-

maan geenien ilmentymistä yhden solun tarkkuudella”, sanoo tutkija **Päivi Saavalainen**.

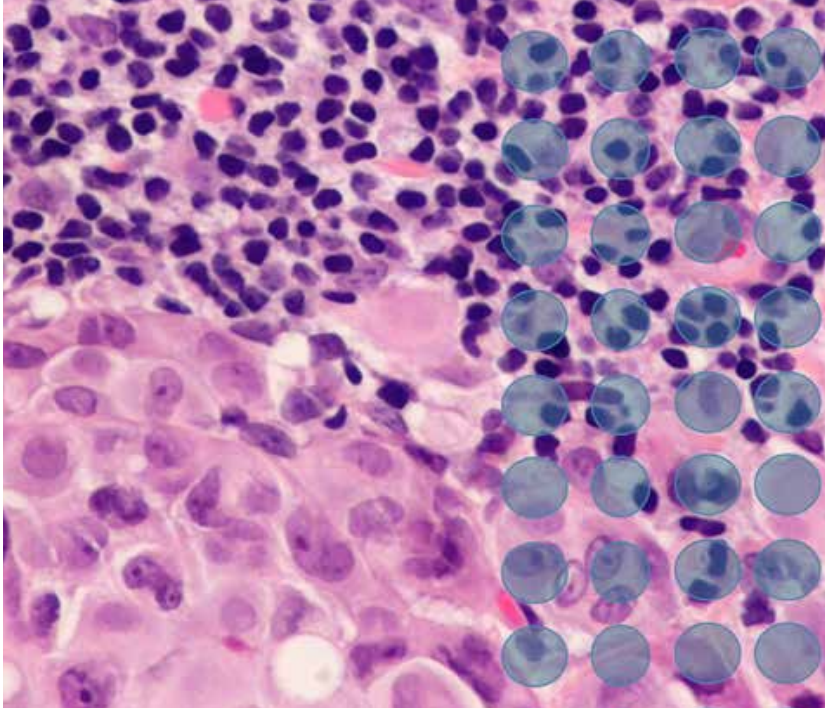
Saavalainen työskentelee Folkhälsanin tutkimuskeskuksessa ja hän on myös yksisolutekniikkaan erikoistuneen yrityksen SCellexin toimitusjohtaja. Saavalainen, joka on yhdessä Suomen ELIXIR-keskus CSC:n kanssa järjestänyt yksisoluanalytiikan kursseja tutkijoille, pitää yksisolutekniikkaa yhtenä mullistavimmista menetelmistä biotieteissä viimeisten vuosien aikana.

”Esimerkiksi syöpätutkimuksessa on tärkeää saada dataa yhden solun tarkkuudella.

Syöpäsolut nimittäin muuttuvat koko ajan, jolloin jokainen solu alkaa olla erilainen. On myös geenimutaatioita, joiden seurauksena tietyt geenit käynnistyvät ja tiettyjen toiminta lakkaa.”

Saavalaisen mielestä yksisoluresoluutio on tärkeä myös terveiden kudosten tutkimisessa, koska voidaan selvittää minkälaisia solutyyppiä kudoksista löytyy.

”Pelkästään perustutkimukseen yksisoluresoluutio on tuonut valtavasti uutta tietoa. Pitkään luultiin, että ihmisellä on noin 200 erilaista solutyyppiä, mutta yksisoluanalyysien avulla niitä on nyt tunnistettu jo yli 500.”



Syöpäsolujen RNA-profilien paikat kudosteikkessä selvitetään koneälymallin avulla.

Uutta tietoa syöpäsoluista

SCellexin kehittämän uuden tekniikan avulla kudosten rakenteesta voidaan määrittää, millaisia syöpäsoluja kasvaimessa on ja onko esimerkiksi mutaatio vaikuttanut vain tietyssä osassa kasvainta.

”Nyt saadaan tarkasti selville, onko kasvaimessa esimerkiksi jollekin lääkkeelle resistenttejä syöpäsoluja ja millaisia ne ovat”, sanoo Saavalainen.

Saavalaisen mukaan myös syövän immunoterapiat ovat kehittyneet huomasti. Niissä autetaan elimistön omia immuunisoluja, T-soluja, tunnistamaan ja tappamaan

syöpäsolut. T-solut ovat lymfosyyttien eli imusolujen toinen päätyyppi B-solujen kanssa. Ne tunnistavat vieraita rakenteita ja auttavat tuhoamaan viruksen infektoimia soluja sekä syöpäsoluja, joissa mutaatiot ovat muuttaneet omaa perimää ja siten proteiineja.

”Syöpäsolut yrittävät karata T-soluilta. Ne pitävät muuttuneita rakenteitansa piilossa tai erittävät sytokiineja, jotka hiljentävät T-solut. Lääkkeillä yritetään saada aikaan, että T-solut pääsisivät tunkeutumaan kudokseen, tunnistaisivat aggressiivisesti syöpäsolut ja tappaisivat ne. Nyt voidaan

esimerkiksi selvittää, mitä T-solun vieressä oleva syöpäsolu tekee. Tuottaako se jotakin T-solua hiljentävää geenituotetta ja miten T-solu käyttäytyy?”

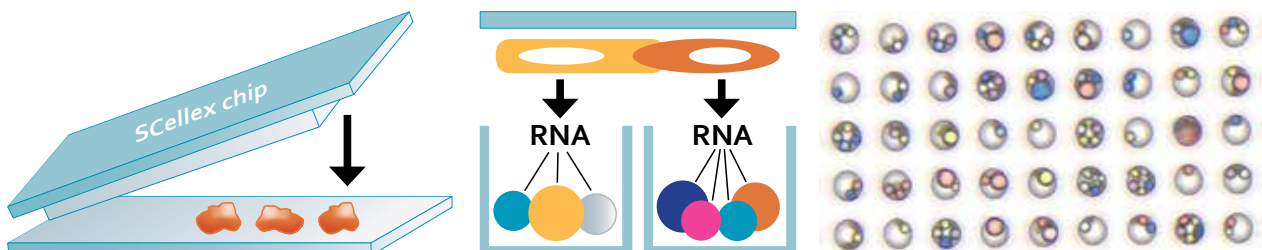
Saavalaisen mukaan parhaimmassa tapauksessa ymmärretään eri potilaiden syöpäsolutyypit ja löydetään tehokas lääke, jolle potilas saa hyvän vasteen. Voidaan siis löytää keinoja yksilölliseen hoitoon.

Spatiaalinen sekvensointi paikallistaa solujen sijainnin

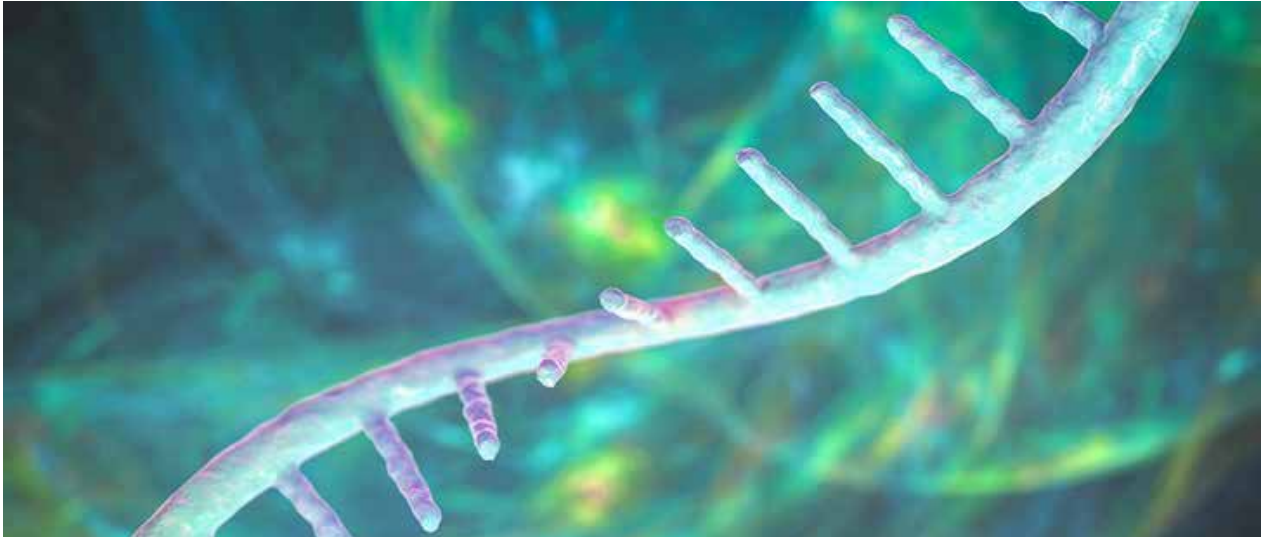
Yksisoluanalytiikkaa tehdään yleensä niin, että solut hellä varoen erotellaan kudoksesta ja siirretään yksittäisinä soluina liuokseen, jonka jälkeen niiden sisältämä RNA sekvensoidaan kustakin erikseen. Tällöin kuitenkin solujen alkuperäinen sijainti ja järjestys kudoksessa vääjäämättä muuttuu eli ei tiedetä, mitkä solut olivat alun perin kudoksessa vierekkäin. Nyt ovat tulleet avuksi uudet ns. spatiaaliset tekniikat, joiden ansiosta soluja ei tarvitse enää erottaa yksittäisiksi liuoksiksi vaan kudoksesta höylätään ohuita yhden solun paksuisia kerroksia ja kudosteikkeestä otetaan suoraan RNA:ta irti. Kun RNA:t sekvensoidaan, tiedetään, mistä solusta ja mistä kohtaa kudoksesta RNA on saatu.

”Kudosta voidaan siis sekvensoida siten, että solujen paikka tiedetään ja niiden alkuperäinen järjestys säilyy. Spatiaalinen sekvensointi on tämän hetken kuuma juttu”, sanoo Saavalainen.

SCellex kehittää patentoitua tekniikkaa, joissa solujen paikka selvitetään koneoppimisen malleilla ja mikroskooppisen pienillä värikuulilla. Kuulat ladataan analyysisirun 160 000 pieneen kuoppaan ja niiden sattumanvaraisista yhdistelmistä saadaan kuopille visuaalinen koordinaatti, joka voidaan



Mikroskooppikuvien analysoimiseen käytetty koneoppimismalli on kehitetty suomalaisella Aiforia Technologies -ohjelmistolla.



mikroskooppikuvista laskea koneälymallin avulla. Mikrokuuliin kiinnitetyt synteettiset DNA-koodit yhdistetään sirulle asetetuista kudosleikkeistä vapautuviin RNA-molekyyleihin, jotka siten saavat kuopan koodinaatin.

”Meillä on käytössä koneälymalli, joka laskee automaattisesti kaikista sirussa olevista ”kuopista” mitä kuulia siellä on. Koneäly tuottaa siis kartan. Sen jälkeen siruun voidaan liittää varsinainen kudosleike, jonka jälkeen värikuuliin liimatut synteettiset DNA-pätkät nappaavat kudoksesta RNA:n. RNA-molekyylit tarttuvat näihin pätkiin ja saadaan tunniste.”

”Kun RNA:t sekvensoidaan isona joukko, niin datasta voidaan analysoida mihin värikuulayhdistelmään RNA sopii ja verrata sitten alkuperäiseen mikroskooppikuvaan ja koneälylaskelmaan. Näin saadaan järjestettyä RNA-data oikealle paikalleen”, sanoo Saavalainen.

Datasetit ovat valtavan isoja ja laskentaan voi hyödyntää Suomen ELIXIR-keskuksen CSC:n palveluja. Saavalaisen mukaan koneoppimisen mallit ovat ensiarvoisen tärkeitä.

”Jos näytteessä on kymmeniä tuhansia soluja ja kaikista niistä on kymmenien tuhansien geenien mittaustulokset, niin mik-

rokuulien lisäksi itse biologinen RNA-data on valtavan monimutkaista. Sen analysoimiseen tarvitaan koneälyä. Koneäly voi löytää sellaista uutta informaatiota, mikä ei onnistu perinteisillä analyysityökaluilla. Luulen, että CSC:n laskentakapasiteetti riittää meidänkin haasteellisten koneälymallien ratkaisemiseen.”

Saavalaisen mukaan yksisolumenetelmä ei ole vielä tarpeeksi kypsä siihen, että sitä voitaisiin käyttää diagnostiikkaan tai lääkkehoidojen määräämiseen. Tällä hetkellä se on kuitenkin hyvä työkalu tutkimukseen.

16.5.2023 | Ari Turunen

LISÄTIETOJA:

Folkhälsan

www.folkhalsan.fi/fi/

Scellex

www.scellex.com

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: servicesdesk@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