

Mikro-RNA:t voivat paljastaa nuoruusiän diabeteksen

Mikro-RNA:t ovat lyhyitä RNA-pätkiä, joita tunnetaan ihmisellä yli 2300. Niiden häiriintyneellä toiminnalla on merkitystä monien tautien synnyssä. Tällaisia ovat esimerkiksi sydän- ja verisuonisairaudet, immunologiset taudit ja syöpä. Turun yliopistossa löydettiin mikro-RNA, joka voi jo varhain ennustaa riskiä sairastua nuoruusiän diabetekseen.



Turun yliopiston professori **Laura Elon** laskennallisen biolääketieteellisen tutkimusryhmässä kehitetään työkaluja monimutkaisten sairauksien, kuten diabeteksen, syövän ja reuman diagnostiikkaan ja hoitoon. Ryhmä seuloa laskennallisilla menetelmillä potilasdatasta tietoa, joka auttaa löytämään merkkejä sairauksista ja niiden riskitekijöistä.

Elo, joka toimii tutkimusjohtajana Turun biotiedekeskuksessa, etsii potilasaineistosta erilaisia biomarkkereita, jotka voivat en-

nustaa sairauksien puhkeamisen tai kertoa jotakin hoitovasteesta. Biomarkkeri on tekijä tai ominaisuus, joka ilmentää biologisen tilan muutosta esimerkiksi geeneissä tai proteiineissa.

Suomessa eniten nuoruusiän diabetesta maailmassa

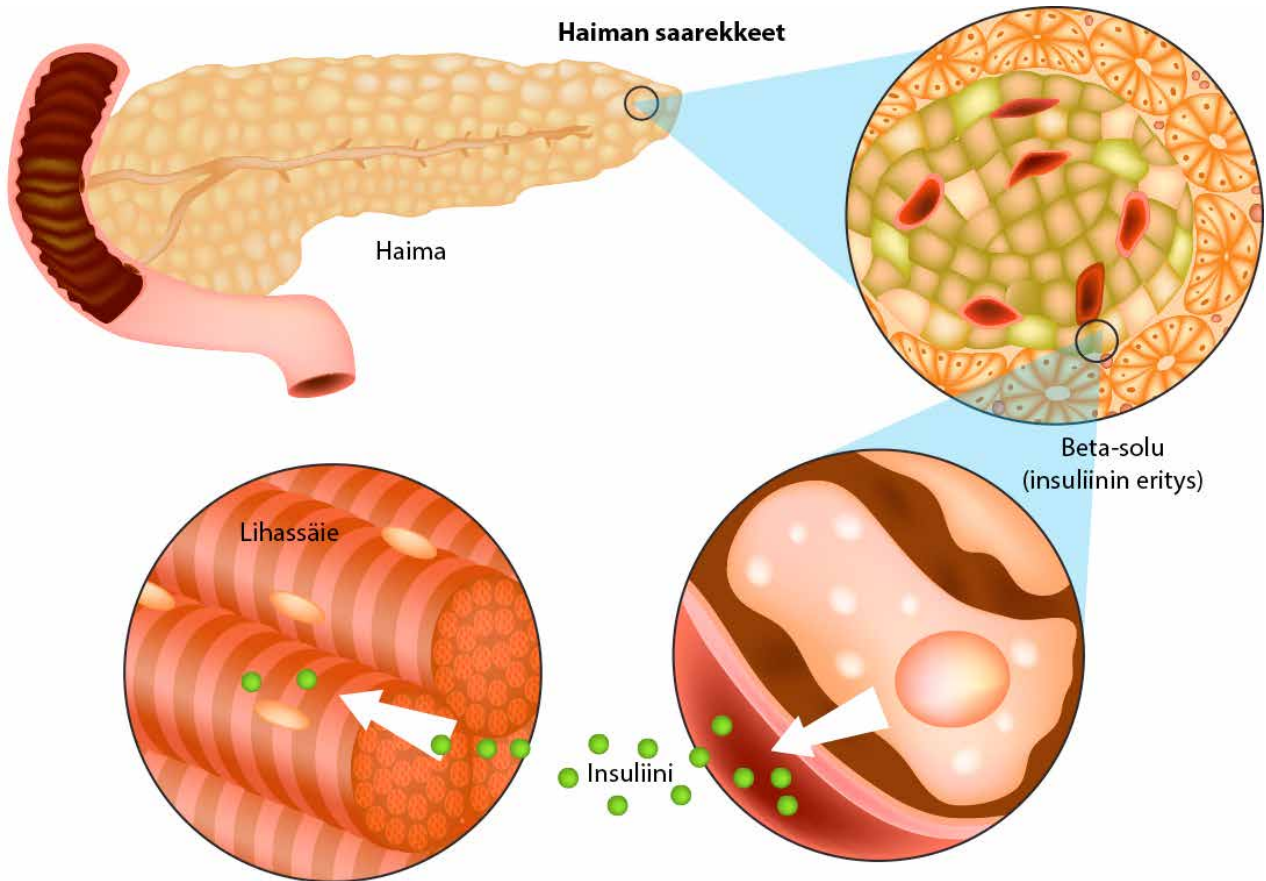
Suomessa on pitkään yritetty selvittää tyypin 1 diabeteksen syntymekanismia. Ykköstyypin diabetes johtuu insuliinia tuottavien solujen tuhoutumisesta. Haima ei tuota eli-

mistön tarvitsemaa insuliinihormonia, jolloin verensokeri kohoaa.

”Olemme pitkään tehneet tutkimusta, jonka avulla pystyisimme ennustamaan mahdollisimman varhain, ketkä lapset sairastuvat tyypin 1 diabetekseen.

Suomi on luonteva maa tehdä tällaista tutkimusta, koska Suomessa tyypin 1 diabeteksen esiintyminen on korkeinta suhteessa väkilukuun maailmassa.”

Sekä geeniperimällä että ympäristötekijöillä on sairauden syntyyn jokin osuus. Elon



Beetasolut tuottavan haiman Langerhansin saarekkeissa insuliinia. Insuliini on ainoa veren glukoosipitoisuutta merkittävästi alentava hormoni.

ryhmässä etsitään diabetekseen sairastuneista biomarkkereita, jotka voisivat kertoa jotakin taudin kehittymisestä.

Dataa saadaan eri lähteistä. Yksi tärkeä data-aineisto on lapsista saadut seurantamittaukset. Jo vuonna 1994 Suomessa aloitettiin diabeteksen ennustamiseen ja ehkäisemiseen tähtäävä kunnianhimoinen ja laaja tutkimusprojekti DIPP (Diabetes Prediction and Prevention). Projektissa kerätyistä verinäytteistä etsitään tyyppi 1 diabetekselle altistavia perintötekijöitä. Lapset, joilla todetaan geneettinen riski sairastua diabetekseen, kutsutaan seurantatutkimukseen.

”Lapsia on vauvasta asti on seurattu vanhempien suostumuksella sairastumiseen tai 15 ikävuoteen saakka.”

Näytteitä otetaan joka kolmas kuukausi ja 2-vuotiaasta eteenpäin puolen vuoden

tai vuoden välein. Seulontaan osallistuvat Turun, Tampereen ja Oulun yliopistolliset keskussairaalat.

Markkereita etsitään verinäytteistä

Näytteitä on kerätty muun muassa sellaisilta lapsilta, joille jossakin vaiheessa tapahtuu serokonversio. Serokonversio tarkoittaa kun autoavasta-aineita alkaa ilmaantua vereen. Osa näistä lapsista sairastuu. Seurantatutkimuksessa on mukana sellaisia lapsia, joilla on geneettinen sairastumisriski.

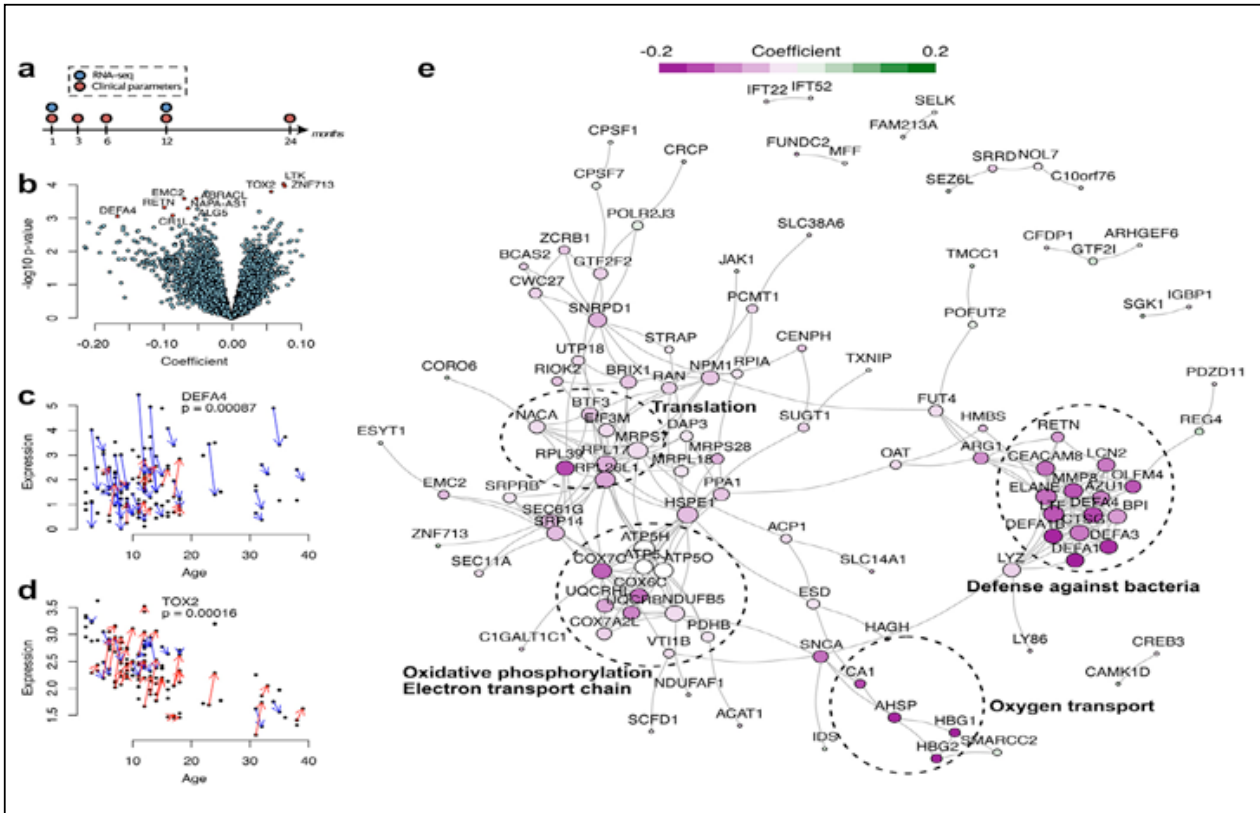
”Suurin osa näistä ei koskaan sairastu eikä kehitä autoavasta-aineita. Tavoitteemme on mahdollisimman varhain ennustaa, ketkä sairastuvat. Tätä varten tutkimme sekä niitä, jotka myöhemmin sairastuvat, että niitä, jotka pysyvät terveinä koko seurannan ajan.

Jossakin vaiheessa osalle lapsista tulee vereen autoavasta-aineita, mikä indikoi sitä, että elimistö hyökkää itseään vastaan, jolloin haiman beeta-solut alkavat tuhoutua. Nämä pystytään mittaamaan seurantänäytteistä”, sanoo Elo, mutta huomauttaa, että iso osa lapsista, joita seurataan, eivät koskaan sairastu eivätkä kehitä autoavasta-aineita.

Menetelmänä on verrata sairastuneiden lasten näytteitä näytteisiin, jotka on saatu mahdollisimman samankaltaisista terveistä lapsista.

Vertailun avulla Elon tutkimusryhmä löysi yhden lupaavan biomarkkerin, tietyn mikro-RNA:n.

”Mikro-RNA:t ovat hyvin lyhyitä RNA-pätkiä, jotka voidaan laskea kuuluvaksi epigeneettiseen säätelyyn – ne säätävät siis



Laura Elon ja Riitta Lahesmaan tutkimusryhmät analysoivat yhdessä tutkimuksessaan RNA-sekvenssidataa, jonka perusteella pystyttiin tunnistamaan ykköstyyppiin diabetekseen etenemiseen liittyviä geenejä niillä potilailla, joilla tauti oli hiljattain puhjennut. Geenien ilmentyminen on prosessi, jossa DNA:n ohjeen kautta (transkriptio) syntyy RNA:n kautta proteiinia (translaatio). Proteiinien väliset vuorovaikutukset voivat häiriintyä ja aiheuttaa sairauksia. Kuvan verkostossa on diabetekseen liittyviä proteiinien vuorovaikutuksia. Kuvassa esiintyy niitä proteiineja, joiden ilmentyminen (geeniekspressio) oli tilastollisesti muuttunut ensimmäisen seurantaavuoden aikana diabeteksen puhkeamisesta. Värety kertoo muutoksen suuruudesta. STRING-tietokantaan kerätään eri datalähteistä proteiinien välisiä vuorovaikutuksia.

solujen toimintaa koodaamatta proteiineja. Mikro-RNA:t voidaan tunnistaa verestä.”

Mikro-RNA:t on yhdistetty erilaisiin sairauksiin, kuten diabetekseen. Eri näyteryhmien vertailun perusteella löydettiin tutkimuksessa mikro-RNA (6868-3p), joka vaikuttaa varsin lupaavalla.

”Eri näyteryhmien väliltä etsittiin mikro-RNA:ta, joka assosioitiin sairastumiseen ja ei-sairastumiseen seuranta-ajan kuluessa. Tässä tapauksessa yksi mikro-RNA selvästi näytti liittyvän sairastumiseen.”

Tätä tulosta lähdettiin tutkimaan laboratoriorokokein lisää.

”Meidän aineistostamme pystyttiin erottamaan tämä markkeri hyvin varhaisessa vaiheessa – ja itse asiassa ennusta-

maan tällä hetkellä käytettyjä markkereita aikaisemmin kuka myöhemmin sairastuu ja kuka ei.”

Laskentamenetelmä ajan myötä kehittyviin sairauksiin

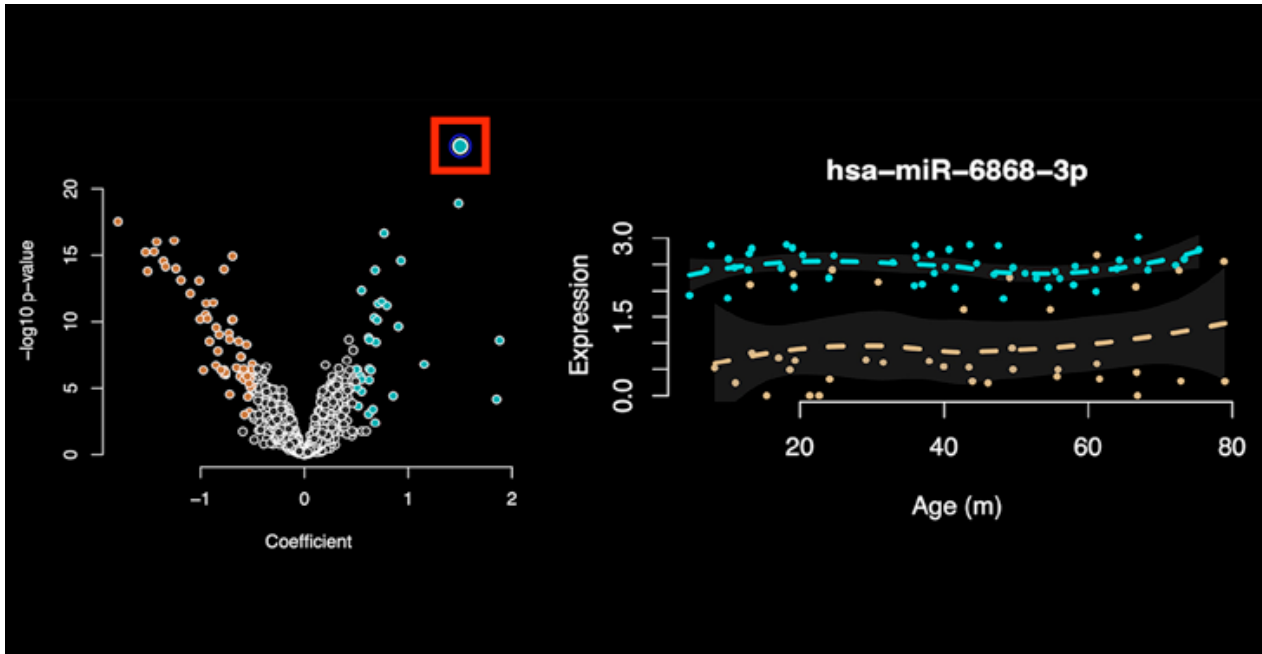
Laura Elo korostaa, että hänen ryhmänsä kehittämät laskentamenetelmät sopivat toki muidenkin sairauksien tutkimiseen kuin diabetekseen. Koska näytteitä voidaan mitata verestä, ajatuksena on, että veri heijastelee tautiprosesseja myös muualla elimistössä. Esimerkiksi diabeteksen ollessa kyseessä haimasta on vaikeaa saada näytteitä.

”Olemme myös analysoineet esimerkiksi proteiinitasoja eri autoimmuunisairauksissa

ja syövässä. Diagnoosi tapahtuu usein vasta jossakin vaiheessa kun alkaa olla kliinisiä oireita. Meitä motivoi laskentamenetelmien kehittämisessä se, että voimme pitkiä seurantamittauksia hyödyntämällä löytää sairauksille hyvin varhaisia markkereita.”

Elon mukaan enenevässä määrin onkin tajuttu, että ei kannata ottaa pelkästään yhtä mittausta.

”Seurantatutkimuksella saadaan ajan kuluessa ihmisestä ikään kuin oma referenssinsä, jolloin pystytään seuraamaan muutoksia elimistössä ja selvittämään paremmin tautiin liittyviä prosesseja. Markkerina voi olla molekyyli, joka assosioituu sairauteen. Mikro-RNA on yksi esimerkki tällaisesta lähestymistavasta.”



Löydetty biomarkkeri (6868-3b), joka voi ennustaa diabetesta.

Elon mukaan tulevaisuudessa on otettava sairauksien tutkimisessa huomioon eri omiikat, kuten genomiikka (DNA), proteomiikka (valkuaisaineet), transkriptomiikka (RNA) tai metabolomiikka (aineenvaihdunta). Elon ryhmä onkin käyttänyt Suomen ELIXIR-keskuksen CSC:n laskentaresursseja laajojen mittausaineistojen prosessointiin.

”Julkaisimme hiljattain uuden pitkittäismallinnusmenetelmän *Nature Communications* -lehdessä. Meidän menetelmämme tavoitteena on löytää mahdollisimman luotettavia markkereita pitkittäisaineistoista ja fokus oli erityisesti proteiinimittauksissa. Tärkeä kysymys on, miten pystyisimme luotettavasti analysoimaan kohinaista dataa. Vertailimme aikaisemmin käytettyjä menetelmiä ja saimme

hyviä tuloksia sekä simuloituissa ja oikeissa aineistoissa. Pystymme nyt entistä luotettavammin löytämään sellaisia proteiineja, jotka esimerkiksi assosioituvat sairauksiin.”

Kun laboratorioon lähdetään vahvistamaan löydöksiä niin se on pitkä ja kallis prosessi. Siksi luotettavien muutosten ja markkerien löytäminen on tärkeää.

10.6.2023 | Ari Turunen

LISÄTIETOJA:

Turun biokeskus
<https://bioscience.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