

Suomalaisen tautiperinnön viimeinenkin sairausgeeni on tunnistettu

Jääkö monogeenisten sairauksien tutkimus Suomessa kompleksitautien varjoon?

Lääketieteellisen tutkimuksen ensisijaisena tulevaisuuden haasteena pidetään kansantautien syntyyn vaikuttavien perinnöllisten, ympäristö- ja elintapatekijöiden selvittämistä. Tekninen kehitys perimän tutkimuksessa on huijaa, ja mahdollisuudet tunnistaa sairauksien taustalla olevia perinnöllisiä alttiustekijöitä paranevat jatkuvasti. Genetiikan alan lehdissä julkaistaan yhä enemmän havaintoja tautien ja geenimerkkien yhteyksistä, mutta niiden kliinisen merkityksen selvittämiseen jää enimmäkseen hamaan tulevaisuuteen.

Tässä kompleksitautien tutkimuksen huomassa piilee sellainen vaara, että harvinaiset, yhden geeniparin aiheuttamat perinnölliset sairaudet jäävät vähemmälle huomiolle. Harvinaisuudestaan huolimatta nämä sairaudet ovat vähintään yhtä tärkeitä tutkimuskohteita kuin tavalliset. Ne ovat paljolti myös ensiarvoisen tärkeitä malleja tavallisille sairauksillemme. Näin ollen harvinaisten sairauksien tutkimuksen laiminlyönti olisi varsin lyhytnäköistä.

Suomessa on pitkä ja vankka perinne harvinaisten sairauksien tutkimuksessa. Tämä koskee erityisesti suomalaisen tautiperinnön sairauksia (Norio 2003). Niiden kliinistä luonnehtimista seurasi genomiprojektin myötä mahdolliseksi tullut geenitaustan selvittäminen. Kaikkien tautiperimäämme liitettyjen sairauksien taustalla olevat geenit ja geenivirheet onkin löydetty (Kestilä ym. 2010). Geenivirheiden selvittäminen näissä sairauksissa on tehnyt mahdolliseksi tarkan ja nopean molekyyli-tason diagnostiikan, mikä on vähentänyt merkittävästi potilaille tehtävien, usein raskaiden ja kalliiden diagnostisten tutkimusten tarvetta.

8 Suomalaisen tautiperinnön geenitaustan selvittämisen myötä Suomi hivuttautui kär-

keen geenitutkimuksen maailmankartalla. Tämän aseman säilyttäminen on kansantautien tutkijoille kova haaste. Monogeenisten sairauksien tutkimus ei voi kuitenkaan pysähtyä geenin tunnistamiseen. Jatkotutkimuksissa tulee selvittää tarkemmin se, miten näiden geenien virheellinen toiminta johtaa potilailla havaittuun taudinkuvaan, jotta voidaan kehittää sairauden syihin pureutuvia hoitomuotoja. Korkeatasoisen tutkimusperinteen tulee siis jatkua tautiperintömmekin osalta.

Mitään sairautta ei sen harvinaisuuden perusteella tule vähätellä, mutta on ymmärrettävä, että harvinaiset sairaudet muodostavat puhtaasti tieteelliseltä kannalta aivan erityisen ryhmän. Geenitutkimuksen lyhyt historia on osoittanut, että monogeenisten sairauksien tutkimus avaa tietä myös tavallisten sairauksiemme selvittämiseen. Uusin työkalummekin, mahdollisuus selvittää nopeasti ja suhteellisen halvalla ihmisen perimän kaikki valkuaisaineita koodittavat alueet ja pian jopa koko perimä, on jo ahkerassa käytössä monogeenisten sairauksien tutkimuksessa (Bilgüvar ym. 2010, Lupski ym. 2010, Ng ym. 2010, Roach ym. 2010). Geenin identifiointi on nopeaa ja onnistuu pienestäkin potilasmäärästä. Tätä mahdollisuutta tulisi suomalaistenkin tutkijoiden nyt hyödyntää. Oppia perimän variaation tulkinasta harvinaisissa sairauksissa tarvitaan, ennen kuin osaamme soveltaa sitä tavallisiin sairauksiin. Niiden osalta haaste tulee olemaan mutkikkouudessaan moninkertainen.

Monogeenisten sairauksien merkitys korostuu myös siinä, että niissä ilmenevät suoraan ihmiselimistön normaaliin toimintaan liittyvät keskeiset molekyyli-mekanismi-t. Ne voidaan käsittää luonnon omiksi kokeiksi siitä, miten elimistön tulee toimia ja kuinka vakavasti eli-

mistön toiminta voi häiriintyä, kun yksikin geeni on viallinen. Esimerkiksi suomalaisen tautiperintöön kuuluvassa kasvuhäiriöoireyhtymässä mulibrey-nanismissa molemmilta vanhemmilta peritty virhe *TRIM37*-geenissä johtaa monimuotoiseen oirekuvaan, jonka yksi keskeinen piirre on nuorena kehittyvä insuliiniresistenssi ja metabolinen oireyhtymä (Avela ym. 2000, Karlberg ym. 2005). Toisin kuin tavallisissa sairauksissa, joissa polku assosiaatiolöydöksestä varsinaisen muuttuneen molekyyliireitin tunnistaminen ei yleensä ole suoraviivainen, päästään monogeenisissä sairauksissa suoraan käsiksi molekyyliihin, joista tautimekanismien selvittely voidaan aloittaa. Monogeeniset harvinaiset muodot tavallisista sairauksistamme voivat ”yksinkertaisuudessaan” olla näin myös oikopolku keskeisten, tavallisten tautien taustalla olevien metaboliareittien selvittämiseen. Itse asiassa nykytietämys tavallisimpien hermosoluja rappeuttavien sairauksiemme Alzheimerin ja Parkinsonin taudin taustalla olevista mekanismeista perustuu siihen, mitä olemme oppineet niiden harvinaisista monogeenisistä muodoista (Gandhi ja Wood 2010).

Harvinaiset sairaudet ovat yksi Euroopan unionin tutkimuksen ja kehittämisen puiteohjelman painopisteistä. Ne ovat yleensä pitkäikäissairauksia, jotka muodostavat merkittävän taakan terveydenhuollolle ja kansantaloudelle. Uusien diagnostiikka- ja hoitomuotojen kehittäminen harvinaisille sairauksille ja näitä sairauksia koskeva epidemiologinen tutkimus edellyttävät usean maan yhteistoimintaa, jotta tutkimuksiin saadaan enemmän potilaita. Myös Yhdysvaltojen kansallisella tutkimusrahoittajalla NIH:lla on oma osastonsa, joka vastaa harvinaisten sairauksien tutkimuksen koordinoinnista ja rahoituksesta. Euroopan unioni ja NIH neuvottelevat parhaillaan mahdollisuuksista alan yhteisrahoitteisiin tutkimusprojekteihin. Omalla kansallisella rahoittajallamme Suomen Akatemialla ei ole ollut spesifisiä harvinaisia sairauksiamme tukevia ohjelmia, vaan rahoituksesta kilpaillaan hankemuksilla rinta rinnan muiden hakijoi-

den kanssa. Meillä harvinaisten sairauksien tutkijoilla onkin suuri haaste rakentaa edelleenkin korkeatasoisia, kilpailukykyisiä hankkeita, ettemme jää kompleksitautien varjoon. Toivottavaa on, että harvinaisuus ei tutkimusrahoituspäätöstä tehtäessä paina vaakakupissa negatiiviseen vaan päinvastaiseen suuntaan. ■

* * *

Kiitän lämpimästi professori Jaakko Ignatiusta, dosentti Marjo Kestilää ja dosentti Riitta Salonen-Kajanderia tämän artikkelin käsikirjoitusta koskevista kriittisistä kommentteista.

KIRJALLISUUTTA

- Avela K, Lipsanen-Nyman M, Idänheimo N, ym. Gene encoding a new RING-B-box-coiled-coil protein is mutated in mulibrey nanism. *Nat Genet* 2000;25:298–301.
- Bilgüvar K, Öztürk AK, Louvi A, ym. Whole-exome sequencing identifies recessive *WDR62* mutations in severe brain malformations. *Nature* 2010;467:207–10.
- Gandhi S, Wood NW. Genome-wide association studies: the key to unlocking neurodegeneration? *Nat Neurosci* 2010;13:789–94.
- Karlberg N, Jalanko H, Kallijärvi J, Lehesjoki AE, Lipsanen-Nyman M. Insulin resistance syndrome in subjects with mutated RING finger protein *TRIM37*. *Diabetes* 2005;54:3577–81.
- Kestilä M, Ikonen E, Lehesjoki AE. Suomalainen tautiperintö. *Duodecim* 2010;126:2311–20.
- Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, ym. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med* 2010;362:1181–91.
- Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, ym. Exome sequencing identifies the cause of a Mendelian disorder. *Nat Genet* 2010;42:30–5.
- Norio R. Finnish Disease Heritage III: the individual diseases. *Hum Genet* 2003;112:470–526.
- Roach JC, Glusman G, Smit AF, ym. Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genome sequencing. *Science* 2010;328:636–9.



ANNA-ELINA LEHESJOKI, LKT, professori, tutkimusjohtaja
Folkhälsanin tutkimuskeskus ja Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan osasto ja Neurotieteiden tutkimuskeskus
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

SIDONNAISUDET

Ei sidonnaisuuksia