

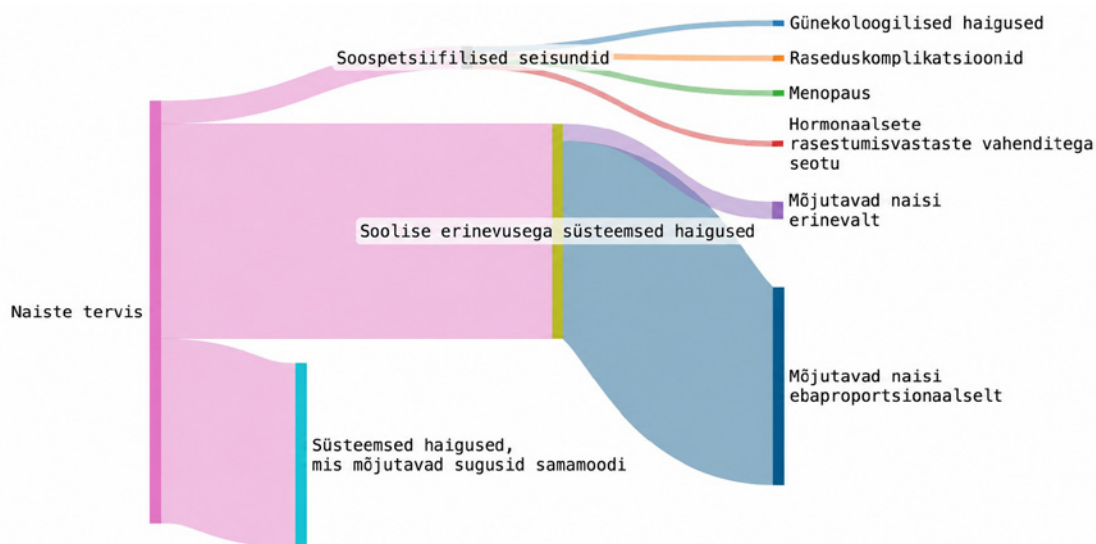
NAISTE TERVISE GENEETIKA

Triin Laisk (Tartu Ülikool)

*Teaduspreemia arsti- ja terviseteaduste valdkonnas
tööde tsükli „Naiste tervise geneetika“ eest*

Naiste tervis on laiem mõiste, kui esmapilgul paistab

Naiste tervisest rääkides mõeldakse sageli eelkõige naistehaigustele või viljakusele/viljatusele. Tegelikult on see aga märksa laiem mõiste, mis hõlmab nii reproduktiivtervist kui ka seda, kuidas paljud levinud haigused naistel avalduvad ja kulgevad (joonis 1).



Joonis 1. Naiste tervise erinevad komponendid. Naiste tervise alla liigituvad nii soospetsiifilised seisundid ja diagnoosid (näiteks günekoloogilised haigused ning menopausi ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega seotu) kui süsteemsed haigused. Süsteemsete haiguste seas saame eristada nii neid, mis mõjutavad sugusid samaväärselt (näiteks infektsioonid), kui ka neid, mis mõjutavad naisi erinevalt (teatud südamehaigused) või ebaproportsionaalselt (autoimmuunhaigused, peavalu, depressioon).

Klassikalises vaates liigituvad naiste tervise alla tõepoolest erinevad naistehaigused või seisundid, mis esinevad ainult naistel. Neist levinuimad ja enim tuntud on näiteks endometrioos¹ ja polüendokriinne metaboolne ovariaalne sündroom, varem tuntud kui polütsüstiliste munasarjade sündroom², mis kombineerituna mõjutavad ligikaudu 20% naistest. Kuigi palju räägitakse naiste unikaalsest võimest rasestuda ning üheksa kuu jooksul loote arengut toetada, jääb tihti mainimata tõsiasi, et rasedus on naise kehale suur stress ning naiste tervist mõjutavad oluliselt erinevad sagedased raseduskomplikatsioonid, näiteks raseduse katkemine, emakaväline rasedus, rasedusaegne diabeet ning preeklampsia. Naiste reproduktiivse ea lõppu märgib menopaus, mis on küll loomulik osa reproduktiivsest vananemisest, kuid tähendab siiski 80–90% naistest erinevaid üleminekuea vaevuseid, mis mõjutavad oluliselt naiste heaolu, töövõimet ning tervist laiemalt. Eesti naiste tervise uuringus nimetas ⅔ üleminekueas või menopausis vastajatest kuumahoogusid ning öist higistamist ning valdav enamik vastajatest teatas mitmest erinevast menopausi sümptomist (Part jt, 2025). Kogu maailmas saab menopausiga seotud sümptomite mõju naiste vähenenud töövõimele aga mõõta miljardites dollarites.³

Naiste tervis ei piirdu ainult naistele omaste haigustega. Üha enam on selgunud, et ka paljud levinud haigused, nagu südame-veresoonkonna või autoimmuunhaigused, erinevad naistel nii esinemissageduse kui ka avaldumisviisi poolest. Näiteks esineb mitmeid autoimmuunhaigusi naistel sagedamini, samas kui südamehaiguste sümptomid võivad naistel olla teistsugused kui meestel, mis muudab nende õigeaegse diagnoosimise keerulisemaks. Miks selline sooline erinevus esineb, päris täpselt veel ei teata, kuid oma roll on arvatavasti hormoonidel, käitumuslikel erinevustel, geneetikal ning sotsiaalsetel teguritel.

Ükskõik millise prisma läbi naiste tervist ka ei vaatlaks, järjest selgemaks on saanud tõsiasi, et meie teadmised naiste terviseprobleemide kohta on häbiväärselt kesised. See omakorda mõjutab teaduse ja meditsiinisüsteemi võimekust haigusi ennetada, diagnoosida või efektiivselt ravida. Viimase kümne aasta jooksul oleme oma tööühmaga püüdnud seda lünka täita, uurides naiste terviseprobleemide bioloogilist tausta suurte biopankade andmete ja geneetiliste seoseuuringute abil.

Kuidas saab geneetika aidata naiste tervist paremini mõista?

Geneetika valdkonna ning meetodika areng on oluliselt muutnud meie arusaama haiguste tekkest. Kui varem keskenduti üksikutele geenidele, siis tänapäeval võimaldavad suured biopangad ja rahvastikupõhised andmestikud uurida sadu tuhandeid inimesi korraga ning leida seoseid geneetiliste variantide ja haiguste vahel.

¹ Endometrioos on haigus, mille puhul emakaõõnt vooderdav limaskest (endomeetrium) kasvab ja toimib väljaspool emakat – toim.

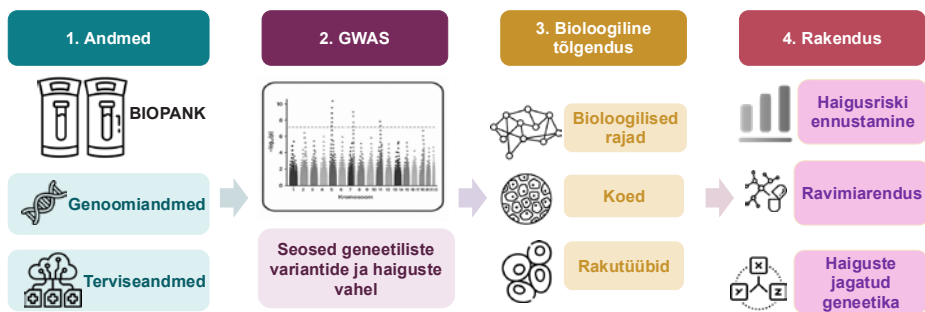
² Polütsüstiliste munasarjade sündroom on hormonaalne häire, mis võib avalduda ebaregulaarsete menstruatsioonide näol regulaarsete ovulatsioonide puudumise tõttu – toim.

³ <https://impactsofmenopause.com/>

Iga inimese genoom on suuresti sarnane, kuid sisaldab miljoneid väikeseid erinevusi ehk geneetilisi variante. Need variandid on loomulik osa inimestevahelisest mitmekesisusest ning aitavad seletada, miks inimesed erinevad nii oma välimuse, omaduste kui ka haigusriskide poolest. Enamasti ei põhjusta üksik geneetiline variant haigust, vaid mõjutab riski väga väikesel määral. Geneetiliste haiguste puhul eristatakse monogeenseid ja komplekshaigusi. Monogeensed haigused on põhjustatud ühe geeni muutusest ning selliste muutuste mõju on tavaliselt tugev – näiteks võivad need viia haiguse tekkeni peaaegu vältimatult. Monogeensed haigused on näiteks tsüstiline fibroos, teatud perekondlikud rinnavähivormid ning perekondlik hüperkolesteroleemia⁴.

Enamik levinud haigusi, sealhulgas paljud naiste tervisega seotud seisundid, kuuluvad aga komplekshaiguste hulka. See tähendab, et nende kujunemisel mängivad rolli paljud erinevad geneetilised variandid koos keskkonna- ja elustiiliteguritega. Iga üksiku variandi mõju on väike, kuid nende koosmõju võib märkimisväärselt mõjutada haigestumise riski.

Selliste keerukate seoste uurimiseks kasutatakse ülegenoomseid seoseanalüüse (*genome-wide association study*, GWAS). Nende abil on võimalik tuvastada geneetilisi riskitegureid, mis mõjutavad nii haiguste tekkeriski kui ka nende kulgu (joonis 2). Oluline on aga see, et geneetilised seosed ei anna infot ainult haiguse riski kohta, vaid aitavad ka mõista selle bioloogilist tausta. Kui mingi geneetiline variant on GWAS-i analüüsis haigusega seotud, viitab see sellele, et vastav genoomi piirkond ja seal paiknevad geenid on seotud haiguse tekke-mehhanismidega. Koondades selliseid leide, on võimalik kaardistada bioloogilisi radu, mis haigust mõjutavad, ning tuvastada, millistes kudedes ja rakutüüpides need geenid on avaldunud. See omakorda annab meile väärtuslikku infot haiguse tekke seisukohast oluliste kudede kohta.



Joonis 2. Ülegenoomne seoseanalüüs (GWAS) otsib geneetiliste variantide ja diagnooside vahelisi seoseid. Leitud piirkonnad aitavad mõista haiguste bioloogilist tausta, mis omakorda on hea sisend ravimiarenduseks, haigusriskide ennustamiseks ning haigustevahelise jagatud geneetika mõistmiseks.

⁴ Perekondlik hüperkolesteroleemia on pärilik haigus, mis põhjustab äärmiselt kõrget kolesteroolitaset sünnist alates – toim.

Sellised teadmised on olulised ka ravimiarenduses. Geneetiliste seoste abil tuvastatud bioloogilised rajad aitavad leida uusi ravisihtmärke ning suurendavad tõenäosust, et arendatavad ravimid mõjutavad tegelikult haiguse aluseks olevaid mehhanisme. On näidatud, et geneetilistele leidudele tuginevad ravisihtmärgid on suurema tõenäosusega edukad ka kliinilistes uuringutes (Minikel jt, 2024).

Lisaks üksikute haiguste uurimisele võimaldavad nn GWAS-i jätkuanalüüsid uurida, mil määral erinevad haigused jagavad omavahel geneetilist tausta. Selliste analüüside abil saab kaardistada haigustevahelisi seoseid ning tuvastada ühiseid riskitegureid. See aitab paremini mõista kaasuvate haiguste mustreid, näiteks miks teatud seisundid esinevad sageli koos, ning eristada, millised riskitegurid võivad olla modifitseeritavad ja seega potentsiaalselt ennetatavad.

Lõpuks võimaldab paljude väikese mõjuga geneetiliste variantide kombineerimine arvutada individuaalseid geneetilisi riskiskoori. Need riskiskoorid koondavad informatsiooni kogu genoomi ulatuses ning võimaldavad hinnata inimese eelsoodumust teatud haiguste tekkeks. Kuigi sellised mudelid ei ütle meile sajaprotsendilise kindlusega, kas inimene haigestub või mitte, võivad need aidata tuvastada kõrgema riskiga inimesi ning suunata ennetustegevusi ja sõeluuringuid tõhusamalt.

Meie töörühma keskne lähenemine on olnud kasutada biopankade suuri andmekogusid, mis ühendavad geneetilise info detailsete terviseandmetega. See võimaldab uurida korraga nii erinevaid haigusi kui ka nende omavahelisi seoseid ning otsida ühiseid bioloogilisi mehhanisme.

Naistehaiguste geneetiline atlas

Töö olulisemaid tulemusi on olnud ulatuslik analüüs, mis kaardistas geneetilised ja fenotüübilised seosed naiste reproduktiivtervise 42 erineva diagnoosi vahel (Pujol Gualdo jt, 2025). Tegemist on seni ühe kõige terviklikuma lähenemisega, kus naiste tervist vaadeldakse mitte üksikute haiguste, vaid omavahel seotud süsteemina. Töö eesmärk oli näidata, kuidas genoomse epidemioloogia⁵ meetoditega on võimalik geneetikat kasutada naiste tervise paremaks mõistmiseks.

Uuring põhines ligi 300 000 naise andmetel Eesti geenivaramust ja Soome Finn-Gen biopangast. Suur andmestik võimaldas esmakordselt võrrelda väga erinevaid reproduktiivtervisega seotud diagnoose alates günekoloogilistest haigustest ja hormonaalsetest häiretest kuni raseduse ja sünnitusega seotud seisunditeni.

Geneetiliste seoseanalüüside tulemusena tuvastasime kokku 195 genoomi piirkonda, mis on seotud naiste tervise erinevate diagnoosidega. Seejuures oli märkimisväärne, et suur osa neist leidudest oli varasemates uuringutes kirjeldamata, mis peegeldab hästi, kui alauuritud see valdkond seni olnud on. Samas

⁵ Genoomne epidemioloogia on teadusharu, mis tegeleb haiguste geneetiliste riskifaktorite kaardistamisega.

annavad uued leiud uut ja põnevat infot uuritud haiguste bioloogilise tausta kohta ning näiteks emakaväliste raseduste (Pujol Gualdo jt, 2023) ning emaka limaskestast polüüpide (Pathare jt, 2025) leiud oleme ka eraldi publitseerinud.

Leidsime, et enamikul uuritud haigustest on mõõdetav päritavus⁶, kuid selle ulatus varieerub suuresti. Näiteks ainevahetusliku komponendiga seisunditel, nagu polütsüstiliste munasarjade sündroom või rasedusaegne diabeet, oli päritavus suurem kui põletiku või infektsioonidega seotud seisunditel. Praegu on endiselt vastusetä küsimus, miks on haigustel ja tunnustel, mis mõjutavad naiste viljakust või elussünni tõenäosust, sageli arvestatav geneetiline komponent. Intuiitiivselt võiks eeldada, et kui mingi geneetiline variant vähendab järglaste saamise tõenäosust, siis peaks looduslik valik selle populatsioonist järk-järgult eemaldama. Tegelikult see aga sageli nii ei ole. Üks võimalikke selgitusi on asjaolu, et paljud reproduktiivtervist mõjutavad haigused avaldavad viljakusele mõju suhteliselt mõõdukalt, mistõttu nende mõju evolutsioonilisele valikule jääb piiratuks. Samuti võivad samad geneetilised variandid olla teatud kontekstis hoopis kasulikud, näiteks mõjutada positiivselt ainevahetust, immuunvastust või mõnda muud bioloogilist omadust. Nähtust, kus üks ja sama geneetiline variant võib samal ajal suurendada nii haiguse riski kui anda mõne teise evolutsioonilise eelise, nimetatakse antagonistlikuks pleiotroopiaks.

Mitme diagnoosi samaaegne analüüs võimaldas ka haigustevaheliste geneetiliste seoste kaardistamist. Leidsime, et paljud näiliselt eraldiseisvad diagnoosid jagavad omavahel geneetiliselt tausta ning moodustavad selgeid mustreid. Sellised seosed viitavad ühistele bioloogilistele mehhanismidele ning aitavad selgitada, miks teatud haigused esinevad sageli koos. Järgmise sammuna kaardistasime nn pleiotroopsed geenid ehk geenid, mis mõjutavad korraga mitut erinevat haigust. Oma analüüsis leidsime mitmeid selliseid keskseid geene, mis on seotud näiteks suguteede arenguga (*WNT4*, *PAX8*, *WT1*), hormonaalse regulatsiooniga (nt *FSHB*, *GREB1*, *SYNE1/ESR1*) või munasarjafolliikulite arenguga (*CHEK2*). Need leiud viitavad, et suguteede areng, hormonaalne regulatsioon ja munarakkude tsükliline küpsemine on naise tervise seisukohast kesksed protsessid, mille häired võivad avalduda erinevate diagnoosidena.

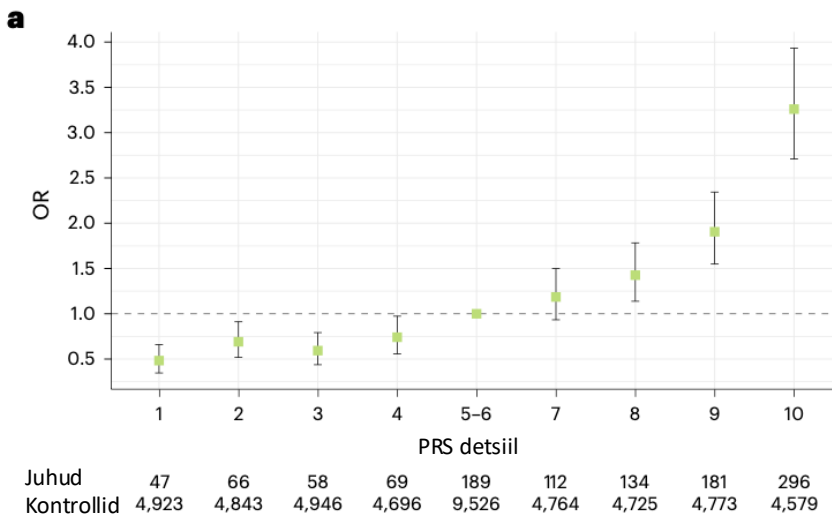
Kasutasime oma analüüsides Eesti ja Soome andmeid. Soome ning väiksemal määral ka Eesti populatsioonidel on unikaalne geneetiline ajalugu, mis tähendab, et nendes valimites esineb nn populatsioonispetsiifilisi geneetilisi variante, mis teistes Euroopa populatsioonides on kas väga harvad või puuduvad sootuks. Leidsime 17 sellist populatsioonispetsiifilist seost, näiteks emaka lihaskestast healoomuliste kasvajaate ehk müoomide ja geeni *MYH11* vahel. *MYH11* kodeerib silelihaste müosiini valku, mida toodetakse ka müoomi rakkudes ning mida on seostatud silelihasrakkude proliferatsiooni ning I tüüpi kollageeni, insuliini-laadse kasvufaktor 1 ja fibronektiini tootmisega. Sellised leiud aitavad avastada uusi bioloogilisi mehhanisme, mis võivad olla olulised ka laiemalt, kuid jäävad

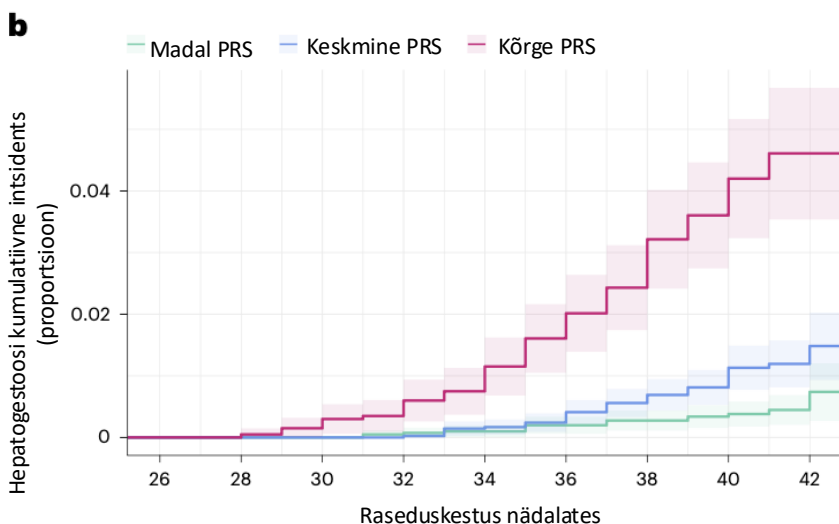
⁶ Päritavus peegeldab, kui suur osa haigusrisi varieeruvusest populatsioonis on seotud inimestevaheliste geneetiliste erinevustega.

teistes populatsioonides märkamatuks (Kurki jt, 2023; Tyrmi, Arffman, Pujol Gualdo jt, 2022).

Oma tööga illustreerisime ka geneetiliste seoseanalüüside rakendamist haigusrisikide ennustamiseks. Selleks kasutasime näitena üht rasedusaegset maksahaigust nimega hepatogestoos, mis on õnneks suhteliselt harva esinev, kuid kliiniliselt oluline seisund, mis võib mõjutada nii ema kui ka lapse tervist. Hepatogestoosile on iseloomulik maksasiseste sapiteede sulgus, mis avaldub tavaliselt raseduse III trimestril tugeva nahasügelusena. Haiguse täpne tekkepõhjus ei ole teada, kuid see esineb perekonniti, mis viitab geneetilisele taustale. Kuna oma analüüsides leidsime, et hepatogestoosi geneetiline komponent on suhteliselt tugev, võimaldas see luua polügeense riskiskoori (PRS), mis hindab individuaalset haigestumiskõrge geneetilise info põhjal. Analüüs näitas, et kõrgeima geneetilise riskiga naistel oli haiguse esinemissagedus ligikaudu kuus korda suurem võrreldes madalaima riskigrupiga (joonis 3). See demonstreerib hästi, kuidas paljude väikese mõjuga geneetiliste variantide kombineerimine võib anda kliiniliselt olulist informatsiooni. Selline käsitlus loob võimaluse tulevikus tuvastada kõrgema riskiga naise juba enne sümptomite teket ning suunata neid täpsemale jälgimisele või ennetavatele sekkumistele. Kuigi geneetilised riskiskoorid ei ole veel igapäevases kliinilises kasutuses, näitavad need üht võimalikku rada, kuidas geneetilised uuringud võivad liikuda baasteadusest praktiliste rakendusteni.

Kokkuvõttes loob selline „geneetiline atlas“ uue raamistiku naiste tervise mõistmiseks. Selle asemel, et käsitleda haigusi eraldi, võimaldab see näha nendevahelisi seoseid, ühiseid mehhanisme ja bioloogilisi mustreid. See omakorda loob aluse täpsemaks diagnostikaks, paremateks riskimudeliteks ning uute ravi- ja ennetusvahendite arendamiseks.





Joonis 3. Geneetiline riskiskoor hepatogestoosi ennustamiseks. a) Hepatogestoosi šansside suhe (OR) geneetilise riski (PRS) detailsilides (1 – madalaim geneetiline risk, 10 – kõrgeim geneetiline risk). b) Hepatogestoosi kumulatiivne intsidents geneetilise riski (PRS) gruppides. Madala PRS-i rühma kuuluvad esimese ja teise kvintiili inividid (madalaimad 40% PRS väärtustest); keskmise PRS-i rühma moodustavad kolmanda ja neljanda kvintiili inividid (keskmised 40%); ning kõrge PRS-rühma kuuluvad viienda kvintiili inividid (kõrgeimad 20% PRS väärtustest) (modifitseeritud Pujol Gulado jt, 2025 põhjal).

Viljatus

Viljatus mõjutab hinnanguliselt iga kuuendat paari kogu maailmas. Kuigi viljatuse põhjused võivad olla väga erinevad, varieerudes hormonaalsetest häiretest kuni anatoomiliste või keskkonnateguriteni, jääb märkimisväärsel osal juhtudest täpne põhjus teadmata. See peegeldab hästi, kui piiratud on meie arusaam viljakust mõjutavatest bioloogilistest mehhanismidest.

Laiaulatuslikus rahvusvahelises koostöös (Venkatest jt, 2025) viisime läbi seni ühe mahukaima geneetilise uuringu viljatuse põhjuste selgitamiseks, kasutades üle 700 000 inimese andmeid. Analüüs hõlmas nii naiste kui meeste viljatust ning võimaldas eraldi vaadelda erinevaid viljatuse alaliike, näiteks ovulatsiooni-häiretest tingitud või teadmata põhjusega viljatust.

Uuringu tulemusena tuvastati 25 geneetilist riskilookust, mis on seotud viljatusega. Mitmed neist on seotud geenidega, millel on oluline roll naiste reproduktiivsüsteemi arengus ja hormonaalses regulatsioonis. Näiteks leidsime seoseid geenidega, mis osalevad munasarjade arengus (nt *WNT4*) või hormoonide (*INHBB*) regulatsioonis, mis kontrollivad ovulatsiooni. Ühe huvitava leiuna näitasime geeni *EBAG9* seost naise viljatusega. Arvatakse, et *EBAG9* reguleerib

rasedusaegset immuunvastust ning selle häiritud funktsioon põhjustab varase raseduse katkemise (Ohshima jt, 2001; Wicherek jt, 2005). Samas reguleerib *EBAG9* ka immuunvastust infektsioonidele (Rüder jt, 2009), mis võib seletada, miks viljatusega seotud geneetilised variandid populatsioonis püsivad, ning on heaks näiteks tasakaalustavast selektsioonist.

Samuti näitas uuring, et viljatus jagab geneetilist tausta mitmete teiste naistehaigustega. Leidsime tugeva geneetilise seose endometrioosi ja seletamatu viljatuse vahel, mis viitab sellele, et osa nn seletamatu viljatuse juhtudest võib tegelikult olla seotud diagnoosimata endometrioosiga. Huvitaval kombel ei leidnud me tugevat geneetilist kattuvust viljatuse ja näiteks ülekaalu või suguhormoonide taseme geneetika vahel. See viitab sellele, et kuigi need tegurid on kliiniliselt olulised, ei pruugi nende mõju viljakusele olla otseselt geneetiliselt vahendatud või on tegemist keerukamate kaudsete mehhanismidega.

Lisaks tavalistele geneetilistele variantidele uurisime ka haruldasi geneetilisi muutusi, mille mõju võib olla tugevam. Need analüüsid näitasid, et teatud haruldased variandid, mis mõjutavad näiteks testosterooni taset, võivad suurendada viljatuse riski. Seega koosneb viljatuse geneetiline taust nii paljudest väikesest mõjuga variantidest kui ka üksikutest tugevama mõjuga muutustest.

Kokkuvõttes annab töö tervikliku ülevaate viljatuse geneetilisest arhitektuurist ning näitab, et tegemist on äärmiselt heterogeense seisundiga. Selline teadmine on oluline, sest see viitab vajadusele liikuda viljatuse käsitlemisel ühtselt lähenemisest personaalsemate strategiate suunas, mis arvestavad konkreetse patsiendi bioloogilist tausta.

Emakakaelavähk

Emakakaelavähk on üks sagedasemaid naiste vähkkasvajaid maailmas ning selle teke on tihedalt seotud kõrge riskiga inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) püsiva infektsiooniga. Kuigi HPV nakkus on väga levinud, areneb vähk välja vaid väikesel osal naistest, mis viitab sellele, et lisaks keskkonnateguritele mängivad olulist rolli ka inimestevahelised geneetilised erinevused.

Meie töörühm on panustanud emakakaelavähi geneetiliste riskitegurite ning bioloogiliste mehhanismide kaardistamisse. Suur ülegenoomne seoseanalüüs võimaldas analüüsida nii emakakaelavähki kui ka sellega seotud varasemaid seisundeid, nagu emakakaela düsplaasia, põletik ja epiteeli muutused (Koel jt, 2023). Need analüüsid näitasid, et emakakaelavähi risk on seotud mitmete bioloogiliste protsessidega, sealhulgas reproduktiivtrakti arenguga, immuunvastusega ning rakkude kasvu ja programmeeritud rakusurma regulatsiooniga. Eriti oluline roll ilmnes immuunsüsteemiga seotud geenidel, sealhulgas *HLA* (*human leukocyte antigen*) piirkonnas, mis mõjutab organismi võimet HPV infektsioonile reageerida. See aitab selgitada, miks mõnel naisel viirus elimineeritakse, samas kui teistel kujuneb välja püsiv infektsioon ja sellest tulenevalt vähk.

Lisaks emakakaelavähi üksikute geneetiliste riskitegurite tuvastamisele oleme arendanud ka geneetilisi riskimudeleid (Koel jt, 2023; Tisler jt, 2023). PRS-i abil on võimalik hinnata naise individuaalset eelsoodumust emakakaelavähi tekkeks, kombineerides paljude geneetiliste variantide väikeseid mõjusid üheks terviknäitajaks. Meie analüüsid näitasid, et kõrgema geneetilise riskiga naised jõuavad sama haigusriskini märgatavalt varem kui madalama riskiga naised. Näiteks võivad kõrgeima riskiga naised saavutada keskmise populatsiooni riski taseme kuni kümnendi võrra varem. Samuti oli geneetiline risk seotud mitte ainult vähiga, vaid ka HPV infektsiooni ja selle eelstaadiumite, näiteks emakakaela düsplaasia tekkega. Sellised tulemused näitavad, et geneetiline info võiks täiendada olemasolevaid sõeluuringuprogramme. Näiteks võimaldaks riskipõhine lähenemine suunata intensiivsemat jälgimist naistele, kellel on suurem geneetiline eelsoodumus, ning vähendada ebavajalikke uuringuid madalama riskiga rühmades.

Kokkuvõttes aitavad need uuringud paremini mõista emakakaelavähi bioloogilist tausta ning loovad aluse personaalsematele ennetus- ja sõelumisstrateegiatele, mis arvestavad nii geneetilisi kui ka keskkonnategureid.

Rahvusvaheline koostöö

Geneetiline epidemioloogia on valdkond, kus suuremahuline rahvusvaheline koostöö on kesksel kohal. Valimite kombineerimine võimaldab saavutada andmemahte, mis oleks ainult ühe biopanga või kohordi andmeid analüüsides kättesaamatud ja nii on sadade tuhandete või isegi miljonite inimeste geenandmeid kombineerivad uuringud selles valdkonnas igapäevane tegelikkus. Ka naiste tervise alal moodustavad suure osa meie tööst nii meie enda kui ka kolleegide algatatud koostööprojektid.

Oleme panustanud mitmete rasedusega seotud tunnuste ja rasedusaegsete tüsistuste geneetika uuringutesse. Oma analüüsides oleme andnud panuse ka raseduse kestvuse geneetilise regulatsiooni uurimisse (Solé-Navais, 2023), kus kirjeldati geneetilisi tegureid, mis mõjutavad raseduse pikkust. Need tulemused aitavad paremini mõista enneaegse sünnituse bioloogilisi mehhanisme. Samal aastal avaldati ka kaks uuringut (Honigberg jt, 2023; Tyrmi jt, 2023), mis käsitlesid preeklampsia ja rasedusaegse hüpertensiooni geneetilisi mehhanisme. Preeklampsia on üks sagedasemaid raseduskomplikatsioone (esineb umbes 8% rasedatel), mida iseloomustab tõusnud vererõhk ning ema uriinis leitav valk, mis näitab neerude töö halvenemist. Preeklampsia võib põhjustada tõsiseid tüsistusi nii emale kui lapsele, seetõttu on oluline tuvastada riskirasedaid juba varakult. Honigberg jt ning Tyrmi jt uuringud näitasid, et rasedusaegsed südame-veresoonkonna komplikatsioonid jagavad osaliselt geneetilist tausta nii-öelda klassikaliste südame-veresoonkonna haigustega, mis aitab paremini mõista ka rasedusaegsete probleemide pikaajalist mõju naiste tervisele.

Lisaks oleme uurinud ka mitmete levinud günekoloogiliste haiguste geneetilist tausta ja haigustevahelisi seoseid. Näiteks võimaldas mahukas rahvusvaheline uuring tuvastada uusi emaka limaskestast vähi geneetilisi riskipiirkondi ning näitas, et geen *NAI3* võib toimida kasvaja arengut pidurdava geenina (Ramachandran jt, 2025). Samuti on meie tööd näidanud, et vererohke menstruatsioon jagab geneetilist tausta mitmete teiste naistehaigustega, sealhulgas endometrioosi ja emakamüoomidega (Thibord jt, 2025). Praegu käimasolevad koostööprojektid keskenduvad näiteks raseduskatkemiste, sünnitusjärgse depressiooni ning menopausiga seotud kuumahoogude geneetikale.

Lisaks klassikalistele geneetistele seoseuuringutele oleme panustanud ka uute meetodiliste käsitluste arendamisse. Koostöös Oxfordi Ülikooli professori Christoffer Nellakeri uurimisrühmaga arendati masinõppepõhine meetod naiste reproduktiivtrakti kudede, eelkõige platsenta histoloogiliste preparaaside analüüsiks. Selle koostöö tulemusena avaldati ajakirjas *Nature Communications* meetodikaartikkel (Vanea jt, 2024), milles kirjeldatud lahendus võimaldab histoloogiliste kujutiste automatiseeritud ja standardiseeritud analüüsi. See avab uusi võimalusi suurte koepõhiste andmetike kasutamiseks ning aitab siduda morfoloogilisi tunnuseid geneetiliste ja kliiniliste andmetega. Jätkuprojektina avaldasime hiljuti uuringu, kus arendatud meetodikat rakendati raseduskomplikatsioonidega seotud platsenta muutuste iseloomustamiseks (Walker jt, 2026).

Tulevikuperspektiivid

Kuigi viimase kümnendi jooksul on naiste tervise geneetika teinud märkimisväärsed arenguhüppe, on see valdkond endiselt mitmes mõttes alles algusjärgus. Rahvusvahelised analüüsid näitavad, et naised on keskmiselt umbes veerandi võrra rohkem oma elust kehvemas tervislikus seisundis kui mehed.⁷ See peegeldab sügavat teaduslikku ja süsteemset lõhet, millel on mõju nii üksikisiku elukvaliteedile kui ka ühiskonna toimimisele laiemalt.

Üks kesketest probleemidest on see, et paljud naiste tervise seisukohalt olulised teemad on endiselt alauuritud. See puudutab eriti hormoonide dünaamikaga seotud seisundeid, mis mõjutavad küll suurt osa naistest, kuid ei ole ajalooliselt olnud teaduse fookuses, sealhulgas näiteks premenstruaalne sündroom (PMS), perimenopaus ja menopausiga seotud muutused. Kuigi need teemad on viimastel aastatel pälvinud rohkem tähelepanu, eriti sotsiaalmeedias, on nende bioloogiline taust ja individuaalne varieeruvus endiselt halvasti mõistetud ning sageli ka halvasti mõõdetud. Ka rahvusvahelised andmestikud ei kajasta adekvaatselt eeltoodud seisundite tegelikku levimust ja mõju.⁸ Nende küsimustega tegelemiseks alustame uut uurimissuunda Euroopa Teadusnõukogu (ERC) toel, mille eesmärk on siduda geneetilised, hormonaalsed ja kliinilised andmed, et paremini mõista

⁷ <https://www.weforum.org/publications/closing-the-women-s-health-gap-a-1-trillion-opportunity-to-improve-lives-and-economies/>

⁸ <https://www.weforum.org/publications/closing-the-women-s-health-gap-a-1-trillion-opportunity-to-improve-lives-and-economies/>

naiste hormonaalset tundlikkust kogu elukaare jooksul. See võimaldab liikuda sümptomipõhiselt kirjelduselt mehhanismipõhise arusaama suunas.

Teine oluline arengusuund on levinud haiguste sooliste erinevuste parem mõistmine. Üha enam on selgunud, et suur osa naiste tervise koormusest tuleneb mitte ainult naistele omastest haigustest, vaid ka seisunditest, mis mõjutavad naisi kas sagedamini või teistmoodi kui mehi (joonis 1). See puudutab näiteks südame-veresoonkonna ja autoimmuunhaigusi ning vaimse tervise häireid. Tulevikus on oluline arendada riskimudeleid, mis arvestavad neid erinevusi süsteemselt, võimaldades täpsemat haigusriskide ennustamist. Just selliste riskimudelite arendamisega tegeleme Personaalmeditšiini tippkeskuse⁹ projektide raames.

Kolmandaks on kriitilise tähtsusega andmelünkade vähendamine. Naiste tervisega seotud haiguskoormus on sageli alahinnatud, kuna paljusid seisundeid ei diagnoosita õigeaegselt või ei kajastu need olemasolevates andmetikes piisavalt täpselt.¹⁰ See omakorda mõjutab teaduse prioriteete, investeeringuid ja ravi-võimaluste arendamist. Tulevikus on oluline süsteemselt koguda ja analüüsida soopõhiseid andmeid ning siduda need geneetiliste uuringutega.

Lõpuks on naiste tervise uurimine üha enam seotud ka laiemate ühiskondlike ja majanduslike küsimustega. Naiste tervisel on otsene mõju haridusele, töö-võimele ja majanduslikule produktiivsusele ning selle parandamine võib avaldada märkimisväärset mõju ühiskonna toimimisele tervikuna. Seetõttu ei ole tegemist ainult meditsiinilise, vaid ka strateegilise teadusvaldkonnaga.

Tänuõnad

Siin kirjeldatud teadustöö ei oleks saanud teoks Tartu Ülikooli genoomika instituudi bioinformaatika ja genoomse epidemioloogia töörühmata. On olnud suur rõõm töötada koos niivõrd toredate ja andekate inimestega. Eriline tänu kuulub professor Reedik Mägil, kellega koos eelmainitud töörühma juhime ning kelle teaduslik mõtteviis ja koostöövalmidus on kujundanud väga olulisel määral ka minu enda teadustööd. Suurimaks rõõmuks teadlase töös pean doktorantide juhendamist ning võimalust kõrvalt näha, kuidas noortest teadlastest kujunevad iseseisvad uurijad oma ideede ja teadussuundadega. Eespool kirjeldatud uuringutes on olnud väga oluline roll meie töörühma endistel ja praegustel doktorantidel – Natália Pujol Gualdol, Jelisaveta Džigurskil ja Valentina Rukinsil, kelle töö, pühendumus ja teaduslik uudishimu on andnud märkimisväärse panuse nende tulemuste sünnile.

Teaduspreemiani viinud artiklite seeria on valminud Eesti Teadusagentuuri grantide PSG726, TK214 ja MOBTP155 toel.

⁹ <https://sisu.ut.ee/cepm/>

¹⁰ <https://www.weforum.org/publications/closing-the-women-s-health-gap-a-1-trillion-opportunity-to-improve-lives-and-economies/>

VIITED

Honigberg, M. C., Truong, B., Khan, R. R., Xiao, B. jt. 2023. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Nat Med.* 29(6), 1540–1549, <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02374-9>. Epub 2023 May 29. PMID: 37248299; PMCID: PMC10330886.

Kurki, M. I., Karjalainen, J., Palta, P. jt. 2023. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 613, 508–518, <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05473-8>. Erratum in: *Nature*. 2023, 615(7952):E19, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05837-8>

Minikel, E. V., Painter, J. L., Dong, C. C. jt. 2024. Refining the impact of genetic evidence on clinical success. *Nature* 629, 624–629, <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07316-0>

Ohshima, K., Nakashima, M., Sonoda, K., Kikuchi, M., Watanabe, T. 2001. Expression of RCAS1 and FasL in human trophoblasts and uterine glands during pregnancy: the possible role in immune privilege. *Clin Exp Immunol.* 123(3):481–6, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01461.x>. PMID: 11298137; PMCID: PMC1906005.

Part, K., Laanpere, M., Ringmets, I., Eltermaa, M., Hein, M., Kond, K., Tõniste, G., Alafrange, M., Paju, K., Lõhmus, L., Karro, H. 2025. Eesti naiste tervis 2024: seksuaal- ja reproduktiivtervis, tervisekäitumine, hoiakud ja tervishoiuteenuste kasutamine. Uurimisaruanne. Tartu: Tartu Ülikooli naistekliinik ja seksuaaltervise uuringute keskus, <https://sisu.ut.ee/wp-content/uploads/sites/4/uurimus-1.pdf>

Pathare, A. D. S., Džigurski, J., Pujol Gualdo, N., Rukins, V., Peters, M., Estonian Biobank Research Team Mägi, R., Salumets, A., Saare, M., Laisk, T. 2025. A large-scale genome-wide association study on female genital tract polyps highlights role of DNA repair, cell proliferation, and cell growth. *Human Reproduction*, Volume 40, Issue 4, April 2025, 750–763, <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf025>

Pujol Gualdo, N., Džigurski, J., Rukins, V. jt. 2025. Atlas of genetic and phenotypic associations across 42 female reproductive health diagnoses. *Nat Med* 31, 1626–1634, <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03543-8>

Pujol Gualdo, N., Mägi, R., Laisk, T. 2023. Genome-wide association study meta-analysis supports association between MUC1 and ectopic pregnancy. *Human Reproduction*, 38, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead217>

Ramachandran, D., Wang, X., Laisk, T., jt. 2025. GWAS meta-analysis identifies five susceptibility loci for endometrial cancer. *EBioMedicine* 2025, Aug; 118:105830, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105830>. Epub 2025 Jul 8. PMID: 40633141; PMCID: PMC12275056.

Rüder, C., Höpken, U. E., Wolf, J., Mittrücker, H. W., Engels, B., Erdmann, B., Wollenzin, S., Uckert, W., Dörken, B., Rehm, A. 2009. The tumor-associated antigen EBAG9 negatively regulates the cytolytic capacity of mouse CD8+ T cells. *J Clin Invest*. 2009 Aug; 119(8):2184-203, <https://doi.org/10.1172/JCI37760>. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19620783; PMCID: PMC2719940.

Solé-Navais, P., Flatley, C., Steinthorsdottir, V. jt. 2023. Genetic effects on the timing of parturition and links to fetal birth weight. *Nat Genet* 55, 559–567, <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01343-9>

Thibord, F., Cunha, J., Džigurski, J., Tuftin, B., Huffman, J. E., Pujol-Gualdo, N., Cho, K., Wilson, P. W. F., Johnsen, J. M., Raffield, L. M., Chen, M. H., Laisk, T., Johnson, A. D. 2025. Genome-wide meta-analysis of heavy menstrual bleeding reveals 36 risk loci. *Blood*. 2025, Aug 7; 146(6), 745–758, <https://doi.org/10.1182/blood.2024027382>. PMID: 40324064.

Tyrmi, J. S., Arffman, R. K., Pujol-Gualdo, N., Kurra, V., Morin-Papunen, L., Sliz, E., FinnGen Consortium, Estonian Biobank Research Team, Piltanen, T. T., Laisk, T., Kettunen, J., Laivuori, H. 2022. Leveraging Northern European population history: novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2022, Jan 28; 37(2), 352–365, <https://doi.org/10.1093/humrep/deab250>. PMID: 34791234; PMCID: PMC8804330.

Tyrmi, J. S., Kaartokallio, T., Lokki, A. I., jt. 2023. Genetic Risk Factors Associated With Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JAMA Cardiol*. 2023; 8(7), 674–683, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1312>

Venkatesh, S. S., Wittemans, L. B. L., Palmer, D. S. jt. 2025. Genome-wide analyses identify 25 infertility loci and relationships with reproductive traits across the allele frequency spectrum. *Nat Genet* 57, 1107–1118, <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02156-8>

Walker, E. C., Vanea, C., Meir, K., Hochner-Celnikier, D., Hochner, H., Laisk, T., Lindgren, C., Glastonbury, C. A., Ernst, L. M., Nellaker, C. 2026. Biologically inspired digital histology for deep phenotyping of placental composition changes across major lesion types. *Placenta*. 2026, Apr 29:S0143-4004(26)00143-8, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2026.04.020>

Wicherek, L., Klimek, M., Czekierdowski, A., Popiela, T. J., Galazka, K., Tetlak, T., Gilowski, A., Dutsch-Wicherek, M. 2005. The placental RCAS1 expression during stillbirth. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005, Jun 17;3:24, <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-24>. PMID: 15963226; PMCID: PMC1184098.



Foto: Erlend Štaub

Triin Laisk

Sündinud 31. juulil 1985 Tartus

2003 Tallinna 21. Kool

2006 Tartu Ülikool, bioloogia (BSc)

2008 Tartu Ülikool, biomeditsiin (MSc)

2015 Tartu Ülikool, arstiteadus (PhD)

Doktoritöö raames uuris naiste viljakuse geneetilisi mõjureid ning pärast doktoritöö kaitsmist täiendas oma oskusi genoomse epidemioloogia vallas järel-doktorantuuris professor Reedik Mägi (Tartu Ülikool) ning professor Cecilia Lindgreni (Oxfordi Ülikool) juhendamisel. Aastatel 2019–2025 töötas Tartu Ülikooli genoomika instituudis, alguses teadurina ning hiljem vanemteaduri ja kaasprofessorina. Alates 2026. aastast Tartu Ülikooli genoomse epidemioloogia professor. Pälvinud 2023. aastal L'Oréal-UNESCO noorte talentide Baltikumi programmi „Naised teaduses“ auhinna ning 2025. aastal valitud programmi „Nature Inspiring Women in Science“ finalistide hulka teadusliku saavutuse kategoorias. Praegu juhib Tartu Ülikooli genoomika instituudis bioinformaatika ja genoomse epidemioloogia töögrupi reproduktiivgeneetika töörühma, mis keskendub naiste tervisega seotud uuringutele.