

Postdoc-kokemukset seeprakalatutkimusten parissa

Emily Pan, LT, sydän- ja rintaelinkirurgiaan erikoistuva lääkäri, Keski-Suomen Sairaala Nova / Turun yliopisto

Matka postdoc-tutkijaksi

Olin reilun kahden vuoden ajan postdoc-tutkijana Bostonissa, Yhdysvalloissa, Brigham and Women's Hospitalissa ja Harvard Medical Schoolissa. Valmistuin Turun yliopistosta lääkäriksi vuoden 2019 alussa ja väittelin myöhemmin samana vuonna. Väitöskirjani käsitteli nousevan aortan kirurgian pitkäaikais-tuloksia. Tutkimuksissa vertailin nousevan aortan dissekatiotieikkauksen laajuuden vaikutusta uusintaleikkauksiin sekä sydänpysähdyksen jo ennen leikkausta saaneiden potilaiden pitkäaikaisennustetta. Tutkimuksissani hyödynsin NORCAAD-rekisteridataa, joka on pohjoismainen rekisteritutkimus nousevan aortan dissekatiosta. Lisäksi keräsin tiedot kaikista Turussa tehdyistä nousevan aortan aneurysmaleikkauksista 47 vuoden ajalta.

Ajatus postdoc-jaksosta heräsi jo opiskelun loppuvaiheessa, kun kuulin useissa konferensseissa muiden postdoc-tutkijoiden kokemuksia, jotka herättivät minussa aina innostusta ja uteliaisuutta. Hieman ennen väitöstäni minulle tarjoutui mahdollisuus osallistua Turun yliopiston ja Brigham and Women's Hospitalin käynnissä olevaan yhteistyöprojektiin, joka keskittyi eteisvärinän tutkimukseen. Projektia oli mahdollista laajentaa aortan aneurysmiin, mikä olisi ollut sopiva jatkumo väitöstudiumukselleni eri perspektiivistä. Kyseinen projekti olisi kuitenkin perustutkimusta seeprakalojen parissa – siis täysin erilaista kuin se, mitä olin siihen asti tehnyt.

Lääketieteellisen koulutuksen aikana minulla oli vain vähän kosketusta perustutkimukseen, ja omat varhaiset kliiniset tutkimusprojektiini sekä klinikka veivät fokukseni nopeasti pois solu- ja molekyylibiologian maailmasta. Silti perustutkimus on aina kiehtonut minua, sillä siitä kumpuavat usein uudet innovaatiot. Koin, että vain taudin syvällinen ymmärtäminen voi

Koin, että vain taudin syvällinen ymmärtäminen voi johtaa uusiin oivalluksiin ja löytöihin, ja tulevaisuus kliinikkona kirurgian parissa loisi myös oivalliset olosuhteet translationaaliselle tutkimukselle.

johtaa uusiin oivalluksiin ja löytöihin, ja tulevaisuus kliinikkona kirurgian parissa loisi myös oivalliset olosuhteet translationaaliselle tutkimukselle. Pohdinnan jälkeen päädyin siihen, että mekanistinen perustutkimusjakso täydentäisi ymmärrystäni sekä taudista että itse tutkimuksen tekemisestä niin tutkijana kuin kliinikkonakin. Lisäksi ulkomailla työskentely avartaisi omaa näkemystäni maailmasta. Vaikka oli paljon epävarmuutta ja mielessäni pyöri tuhansia kysymyksiä, päätin tarttua tilaisuuteen ja lähteä kokeilemaan siipiäni perustutkimuksen parissa.

Uudenlainen tutkimusmaailma

Siirtyminen kirurgian klinikasta laboratoriopenkkin ääreen oli suuri harppaus. Uuteen työympäristöön ja -järjestelmään sopeutuminen sujui melko nopeasti, mutta perustutkimuksen ymmärtäminen sekä kokeiden ja analyysien suunnittelu ja toteutus itsenäisesti vaativat aikaa, ja oppimisprosessi jatkuu edelleen. Tutkimusryhmässämme oli kuusi postdoc-tutkijaa, yksi tohtoriopiskelija sekä kolme tutkimusapulaista, jotka oli nimetty tietyille projekteille. Varsinaista perehdytystä minulla ei ollut lukuun ottamatta sairaalan vaatimia pakollisia tutustumiskursseja, mutta muilta postdoc-tutkijoilta ja tutkimusapulaisilta olen aina saanut apua pyydettyä. Ilmapiiri ryhmässämme oli lämmin ja avulias, mutta valitettavasti se ei ollut itsestään selvää monissa muissa ryhmissä. Oman tutkimukseni etenemistä hankaloitti se, ettei ryhmässämme ollut ns. vanhempaa tutkijaa, joka olisi voinut auttaa alussa tutkimuksen suunnittelussa ja toteutuksessa, sillä minulla ei ollut aiempaa kokemusta laboratoriotyöstä tai perustutkimuksesta. Ryhmänjohtajamme oli myös hyvin kiireinen, kuten monet Harvardin ryhmänjohtajat ovat. Tapasimme hänet lyhyesti muutaman kerran kuukaudessa, ja kahdenkeskisiä keskustelu-aikoja oli vieläkin harvemmin. Olen tehnyt itse kaikki kokeet ja analyysit omaan projektiin lukuun ottamatta joitakin bioinformatiikka-analyysseja, ja tähän on mahtunut paljon virheitä ja epäonnistumisia, mutta se on myös opettanut paljon epävarmuuden sietoa, rohkeutta kokeilla jatkuvasti uutta ja ennen kaikkea sitkeyttä.

Seeprakala tutkimusmallina

Seeprakalojen alkioit ovat houkuttelevia kehitysbiologian tutkimuksessa, mutta viime vuosina suosio on kasvanut erityisesti kardiovaskulaarilääketieteessä. Seeprakalojen perimä on kokonaisuudessaan sekvensoitu ja on julkisesti saatavilla kaikille tutkijoille. Yli 70 % seeprakalojen geeneistä vastaa ihmisen geenejä, ja jopa yli 80 % ihmisten tunnetuista tautigeneistä löytyy myös seeprakaloilta (1). Seeprakalojen genomia

on suhteellisen helppo muokata monipuolisesti, niiden hedelmöitys tapahtuu kehon ulkopuolella ja alkioit ovat läpinäkyviä, jolloin organogeneesiä voi seurata erilaisilla mikroskoopeilla. Erityisen houkuttelevaa on se, ettei alkion kehitys ensimmäisten päivien aikana vaadi toimivaa verenkiertoelimitystä, sillä alkio saa tarvittavan ravinnon ja hapen elatusnesteestä diffuusion kautta (2). Lisäksi seeprakalat ovat erinomaisia seulontoihin ja lääketestaukseen runsaiden jälkeläisten ja nopean kehityksensä ansiosta (3).

Tutkimuksen taustaa

Torakaaliaortan aneurysmaa (TAA) on pidetty usein degeneratiivisena tautina, jonka on kuvailtu johtuvan seinämän keskikerroksen kystisistä muutoksista ja soluväliaineessa olevien elastiinisäikeiden fragmentaatiosta. 1990-luvulla tutkijat löysivät fibrilliini 1 (FBN1) geenimutaation, joka aiheuttaa tyypillisesti torakaaliaortan aneurysman ja siihen liittyvän syndrooman, jota tunnetaan nykyään Marfanin oireyhtymänä (4). Tämän jälkeen aorttasairauksien genetiikassa sekä solu- ja molekyylibiologiassa on tapahtunut merkittävää kehitystä, ja uusia aiheuttavia geenimutaatiota löydetään jatkuvasti, mikä on myös lisännyt ymmärrystä taudin patogeneesistä. Arvioiden mukaan noin neljäsosa kaikista TAA:ista on perinnöllisiä. Tauti on kuitenkin erittäin heterogeeninen, ja tällä hetkellä tunnetaan noin kolmisenkymmentä aiheuttajageeniä, joista vain 11:n kohdalla on vahvaa näyttöä niiden yhteydestä taudin ilmentymiseen (5). Kiihtyvällä tahdilla löydetään kuitenkin myös uusia potentiaalisia tautivariantteja bioinformatiikka-alan laajentuessa. Tästä huolimatta TAA:n synnyn perimmäistä syytä ei vielä täysin ymmärretä eikä tautia pystytä tehokkaasti parantamaan tai hidastamaan huolimatta useista lupaavista eläintutkimuksista, jotka kuitenkin osoittautuivat kliinisissä tutkimuksissa tehottomiksi (6).

Tutkimussuunnitelmani keskittyi hyvin varhaisen vaiheen muutosten tutkimiseen aneurysman synnyssä. Suunnitelmani oli hyödyntää apulaisprofessori Tuomas Kiviniemen johtamassa CAREBANK-tutkimuksessa kerättyjä aorttanäytteitä ja toteuttaa yhteistyössä MIT-ryhmän kanssa yksituma-RNA-sekvensointi (snRNA-seq) aneurysma- ja vertailuryhmästä. Lisäksi aikaisempien tutkimusten perusteella oli tiedossa potentiaalinen geeni, jonka tarkempaa luonnehdintaa oli tarkoitus jatkaa laboratoriossa ja yhdistää sen tulokset snRNA-sekvensointitulosiin. Saavuttuani Bostoniin huomasin pian, että kyseinen geeni ei aiheuttanutkaan toivottua fenotyyppiä kaloissa. Lisäksi kudosnäytteiden analysointi MIT:llä osoittautui odotettua haastavammaksi eikä tuloksia ollut mahdollista saada pitkään aikaan. Näin ollen kehitin yhdessä ryhmänjohtajani kanssa uuden tutkimussuunnitelman.

Uusi tutkimussuunnitelma

Aloitin tutkimukseni tekemällä geenieditoimia CRISPR/Cas9-tekniikalla yksisoluisen kalanalkioon kohdistamalla mutaatiot tunnetuihin, perinnöllistä TAA:ta aiheuttaviin geeneihin, joita ei ole kuitenkaan aikaisemmin kaloilla tutkittu. Tunnetut geenit jaoimme soluväliatilassa vaikuttaviin (FBN1, FBN2, ELN, LOX), sileäliihassoluihin vaikuttaviin (ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1) sekä TGF-beta-signaaliireitteihin vaikuttaviin (TGFB1, TGFB2, SMAD3). Dokumentoin fenotyyppin sekä sy-

Seeprakalojen genomia on suhteellisen helppo muokata monipuolisesti, niiden hedelmöitys tapahtuu kehon ulkopuolella ja alkioit ovat läpinäkyviä, jolloin organogeneesiä voi seurata erilaisilla mikroskoopeilla.

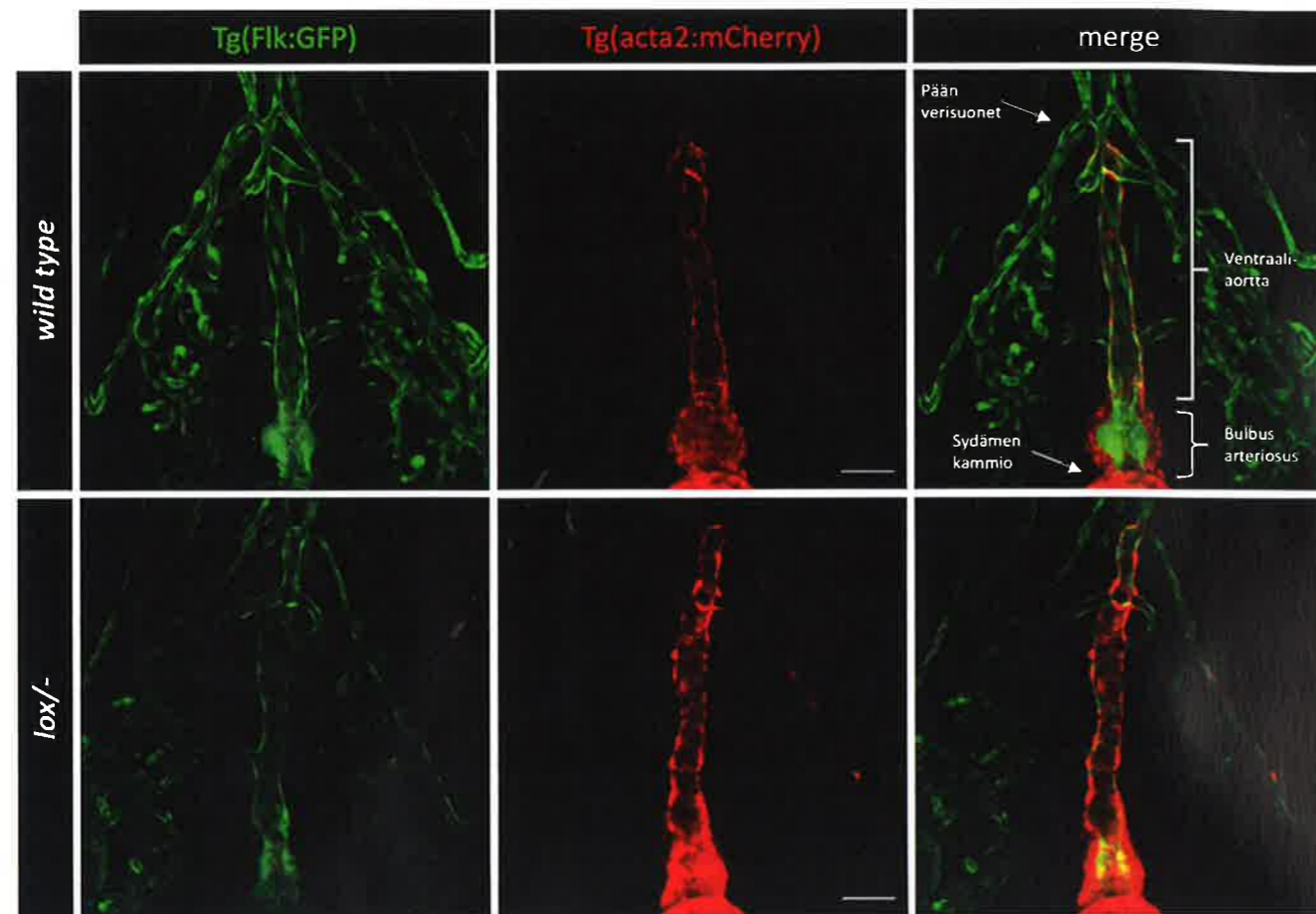
dän- ja verisuonikehityksen jokaisesta geenimuunnellusta linjasta ensimmäisten viiden päivän ajalta. Lisäksi meitä kiinnosti geenien välinen interaktio, jota tutkimme injektioimalla soluun samanaikaisesti useita eri geeniin tähtääviä CRISPR gRNA:ita (guide-RNA).

Tutkimuksen tavoitteena on luoda tautimalli, eli aortan aneurysmaa muistuttava fenotyyppi, seeprakaloilla. Tätä mallia hyödyntäen on tarkoitus tutkia tarkemmin varhaiset kehitysbiologiset muutokset, jotka saattavat ilmiänsä selittää. Tulosten perusteella suunnitelimme myös jatkotutkimuksia seeprakalojen seulonnasta. Valitsimme potentiaalisimman, LOX (lysylioksidaasi) -geenin, josta loimme pysyvän mutanttulinjan (kolmas sukupolvi) aneurysmatutkimusta varten. Olemme erityisen kiinnostuneita varhaisvaiheen muutoksista, jotka voivat ilmetä solu- tai molekyyliatasolla jo muutaman päivän ikäisenä, ja läpinäkyvät kalat ovat tässä suhteessa erityisen sopiva malli.

Lysylioksidaasi on kuparista riippuvainen entsyymi, joka katalysoi elastiinisäikeiden ja kollageenin linkittymistä toisiinsa muodostaen siten verkkomaisen vahvan tuen soluväliatilassa. Ihmisillä LOX-geenin mutaatio, joka johtaa erityisesti katalyyttisen aktiivisuuden puutteeseen tai haploinsuffiensiin, altistaa TAA:lle ja dissekatiolle (7). Hiiritutkimuksissa on osoitettu, että isoentsyymi LOX:n puutos aiheuttaa vakavia rakenteellisia poikkeavuuksia aortan laminassa ja valtimon sykkyräisyyttä. Lisäksi homotsygoottihieuret kuolevat aortan rypyttyyksiin jo perinataalivaiheessa (8). Omassa tutkimuksessani kohdistin gRNA:lla seeprakalan *lox*-geenin (vastaa ihmisen LOX-isoentsyymiä) katalyyttiseen domeeniin. Lähes kaikissa kokeissani käytin transgeenistä reportterilinjaa, *Tg(flk:GFP)*, joka ilmentää endoteelisolut vihreänä sinisen fluoresenssivalon alla, tai *Tg(Flk:GFP;acta2:mCherry)*-linjaa, joka ilmentää lisäksi sileät lihassolut punaisena tietyn aallonpituuden valossa.

Tulokset

Western blotilla, RT-qPCR:llä sekä spatiaalisella fluoresenssin situ hybridisaatiolla osoitimme, että *lox*-geenin transkriptio, translaatio sekä proteiinin muodostus ovat merkittävästi vähentyneet villityypin nähden, ja ne korostuvat etenkin bulbus arteriosus alueella, joka kattaa kaloilla ulosvirtauskanavan sydämen kammiosta ventraaliaorttaan. Korkean reso-



KUVA 1. Elävien viiden päivän ikäisten (5 dpf) villityypin ja *lox-/-* -kalojen *flk:GFP*- (endoteelisolut) ja *acta2:mCherry*-ekspressiot (sileä lihassolut) konfokaalimikroskoopin 30-kertaisella suurennuksella kuvattuna.

luution konfokaalimikroskoopilla osoitimme, että *Loxa*-proteiini kolokalisoi sileälihassolujen kanssa ja että sitä on erityisen runsaasti bulbus arteriosus alueella. Bulbus arteriosus vastaa funktionaalisesti ja embryologisesti ihmisen nousevan aortan tyveä sekä pulmonaalitrunkusta (9). Sileälihassolujen vasta-ainevärjäys (*Tagln*) ja reportterilinja *Tg(flk:GFP;acta2:mCherry)* osoittavat, että *lox-/-* -kaloilla on enemmän sileälihassolua bulbus arteriosuksen alueella, vaikka niillä on vähemmän *Loxa*-proteiinia.

Homotsygoottisilla *lox-/-* -kaloilla huomataan jo kahden päivän ikäisenä (2 dpf, *days post fertilization*) poikkeava laskimopleksus verrattuna villityyppiin. *Lox-/-* -kaloilla todetaan poikkeava bulbus arteriosus iässä 3 dpf ja vielä selvemmin iässä 5 dpf. Mielenkiintoista oli se, että bulbus arteriosus ei ole tällöin vielä dilatoitunut, mutta se on elongoitunut, ja lisäksi suoni on jäykempi ja dynaamisessa kuvauksessa aortalle ominainen kimmoisuus häviää. Ventraaliaortta, joka vastaa toiminnallisesti ihmisen nousevaa aorttaa, on sykkärisempi *lox-/-* -kaloilla kuin villityypillä. Dynaamisissa sydämen mittauksissa sykkeessä, kammion tilavuudessa tai ejektiofraktiossa ei ollut eroa mutanttikalojen ja villityypin kalojen välillä iässä 3 tai 5 dpf.

Olemme dissekoineet sydämet 3 dpf:n ja 5 dpf:n ikäisiltä kaloilta ja tehneet immunohistokemiallisia monivärjäyksiä (IHC) eri soluväliaineen vasta-aineilla. Fibronektiiniä (*Fn1*), joka on iso soluväliaineen proteoglykaani, ilmenee *lox-/-* -ka-

loilla vähemmän sekä bulbus arteriosuksessa että muualla sydämessä. Muissa soluväliaineen proteiineissa, kuten elastiinissa (*Elnb*), alfa-tubuliinissa (α -tubulin), aktiinisäikeissä (*F-actin*) tai väärin laskostuneissa kollageeneissa (*R-CHP* värjäys) ei IHC-tutkimuksissa havaittu eroa. Lisäksi havaitsimme, että tiiviit soluväliliitokset (*ZO-1*) ovat vähemmän järjestäytyneet *lox-/-* -kaloilla. Kokovartalovärjäyksessä (*whole-mount staining*) huomasimme, että 5 dpf *lox-/-* -kaloilla on enemmän apoptoosia (*TUNEL +*) verrattuna villityyppiin, mutta esimerkiksi makrofagien (*Tg[mfap4;tdTomato]*) määrässä ei ollut eroa ryhmien välillä.

Tutkimme myös vuodenikäisiä aikuisiässä olevia *lox-/-* -kaloja. Niiden bulbus arteriosus on merkittävästi suurentunut sekä tilavuudeltaan että dynaamisissa sydämen ultraäänitutkimuksissa. Niiden sydämistä on tehty histologiset leikkeet, joita on edelleen värjätty mm. hematoksyliini-eosinilla, Massonin Trichromella sekä useilla vasta-ainevärjäyksillä. Vastavasti myös ihmisen aorttakudosnäytteistä on tehty vastaavanlaiset värjäykset. Tulosten analysointi on toistaiseksi vielä kesken.

Jaoimme CAREBANKista tulleet aorttanäytteet aneurysmaattisiin (3 5,5 cm tai 3 5,0, jos sidekudossairaus tai bikuspinen aorttaläppä), dilatoituneisiin (4,5–5,4 cm) sekä verrokkeihin. SnRNA-seq-analysissä löysimme kaikkiaan 9 eri pääsolu-tyyppiä, joista suurin on sileälihassolut. Pathway-analysissä aneurysmaryhmällä on aktivoituneena enemmän apoptoo-

siin, inflammaatioon ja DNA-vaurioon liittyviä signalointireittejä ja dilataatioryhmällä enemmän solun homeostaasiin ja metaboliaan sekä solu-soluväliaineen väliseen signalointiin vaikuttavia reittejä verrokinäytteisiin nähden. Geeniekspresioanalysissä on mukana useita potentiaalisia geenejä, joiden tarkemmat analyysit ovat vielä kesken. Tarkoituksena on yhdistää jatkossa seeprakalalöydöksemme snRNA-sekvensoinnin tuloksiin.

Tutkimuksessani kehitin uuden tautimallin seeprakaloilla (*lox-/-*), jolla on aneurysmale ominaisia piirteitä jo muutama päivän ikäisenä, mikä tekee mallista erityisen sopivan varhaisvaiheen solutason muutosten tutkimiseen in vivo. Tutkimuksessani kuvasin kattavasti *lox-/-* -kalojen fenotyypit eri elämänvaiheissa. Tutkimustuloksemme osoittavat, että *Loxa*-proteiinia erittyy sileälihassoluista soluväliaineisiin. Kyseisen geenin puutos tai viallinen proteiini aiheuttaa *lox-/-* -kalojen bulbus arteriosuksen dilatoitumisen, valtimoseinämän jäykistymisen ja sileälihashypertrofian. *Loxa* ja sileälihassolujen välinen interaktio tai niiden välinen epätasapaino vaikuttaa mahdollisesti aneurysman syntymiseen.

Elämä Bostonissa tutkijan silmin

Bostonissa on useita arvostettuja yliopistoja ja tutkimuslaitoksia, kuten Harvard ja MIT, sekä sairaaloita, kuten Brigham and Women's Hospital, Mass General Hospital ja Boston Children's Hospital, vain muutamia mainitakseni. Toimijoiden välinen yhteistyö on tiivistä. Lisäksi alueella on merkittävä määrä teollisuutta, erityisesti bioteknologiaan, lääketieteeseen sekä finanssi- ja vakuutusyhtiöihin keskittyviä suuria kansainvälisiä yhtiöitä ja kasvavia start-up-yrityksiä. Suomesta tullessa minut yllätti teollisuuden läsnäolo akateemisissa yksiköissä, sillä on melko tavallista, että tutkimusryhmässä tehdään yhteistyötä teollisuuden kanssa. Tutkimuksessa paitsi tähdätään laadukkaisiin julkaisuihin, mutta tavoitteena on usein myös innovaatioiden kaupallistaminen: patenttia haetaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, ja monet tutkijat perustavat oman start-up-yrityksen tai harkitsevat sellaisen perustamista tutkimustyönsä pohjalta. Iso osa tutkijoista päätyykin työskentelemään teollisuudessa.

Oman kokemukseni mukaan Bostonin alueella tehdään paljon translationaalista tutkimusta, jossa yhdistetään kliinikalta tulleita näytteitä, bioinformatiikan ison datan analyysejä erityyppisistä sekvensoinneista sekä laboratoriotöitä koe-eläimillä tai soluilla. Joskus yksi ryhmä voi tehdä näitä kaikkia, ja tällöin on "helppo" testata esimerkiksi kudosnäytteen sekvensoinnin geeniekspressiopoikkeavuudet heti valmiilla solu- tai eläinmalleilla ja voidaan nopeasti testata lääkeainekirjastoilla. Tällainen poikkitieteellinen ja translationaalinen tutkimusasetelma olisi oivallinen alusta monille vaikuttaville tutkimuksille ja uusille innovaatioille.

Bostonissa yleinen elinkustannustaso on Suomea korkeampi, ja se myös heijastuu laboratorion kustannuksiin. Rahoituksesta kilpaillaan sielläkin, mutta sitä on enemmän tarjolla kuin Suomessa ja summat ovat yleensä suurempia. Esimerkiksi kilpailtu postdoc-tutkijalle tarkoitettu ja itsenäisen ryhmänjohtajan asemaan tähtäävä K99/R00-apuraha on suuruudeltaan vajaa miljoona dollaria viidelle vuodelle jaettuna, ja uuden ryhmänjohtajan aloituspaketin arvo voi olla useita miljoonia. Oman ryhmämme tilanne oli sikäli poikkeuksellinen, että ryh-



KUVA 2. Harvard Medical School Longwood Medical -alueella. Rakennuksen ympärillä on runsaasti opetus- ja tutkimustiloja. Harvard T.H. Chan School of Public Health jää rakennuksen vasemmalle puolelle, ja Brigham and Women's hospital on heti sen takana.

mänjohtajallamme oli hyvin suuri säätiöltä ja teollisuudesta tullut rahoitus hänen toiseen projektiinsa. Kyseinen rahoitus kattaa jonkin verran myös meidän laboratoriomme kuluja, ja sen lisäksi ryhmänjohtajamme tekee yhteistyöprojekteja teollisuuden kanssa. Tämän vuoksi ryhmämme resurssitilanne oli erittäin hyvä – koskaan ei ole tarvinnut jättää varaamatta laitetta tai tilaamatta reagensseja.

Bostonissa, kuten muuallakin Yhdysvalloissa, luokkaerot ovat valitettavan käsinkosketeltavia: opiaattiriippuvuus ja huumerikollisuus sekä maan sadat tuhannet kodittomat ovat tuttuja näkyjä tietyillä alueilla. Terveystieteiden tutkimus on nurinkurisesti samaan aikaan maailman parasta ja toisaalta luokatto-

Tutkimuksessa paitsi tähdätään laadukkaisiin julkaisuihin, mutta tavoitteena on usein myös innovaatioiden kaupallistaminen: patenttia haetaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, ja monet tutkijat perustavat oman start-up-yrityksen tai harkitsevat sellaisen perustamista tutkimustyönsä pohjalta.

man tehotonta, monimutkaista ja kallista. Yleinen kulttuuri kannustaa jatkuvasti kulutukseen, jota yhteiskunta palkitsee bonuksilla ja yhä suuremmilla luotoilla. Small talkia on paljon, mutta harva jaksaa kuunnella, mitä sinulla on oikeasti sanottavana. Esityksissä vilisee paljon korulauseita ja mahtipontisia suunnitelmia, mutta itse toteutus joskus unohtuu.

Siitä huolimatta työssäkäyvänä ja melko hyväosaisena oli mielestäni hyvinkin helppoa sopeutua uuteen kaupunkiin ja kulttuuriin. Uuden-Englannin alue, johon Boston myös kuuluu, muistuttaa paljon Eurooppaa sekä arvomaailmaltaan että maisemaltaan, ainakin Yhdysvaltain mittakaavassa. Massachusettsia pidetään yleisesti edistyksellisenä ja demokraattisena osavaltiona. Yleinen ilmapiiri Bostonissa on minusta nuorekas, dynaaminen, innostava ja kannustava. Sekä työelämä että kätunäkymät ovat hyvin kansainvälisiä: jokaisella tuntuu olevan hämmästyttävä tarina kerrottavanaan siitä, miten hän on Bostoniin päätenyt. Monikulttuurisuudesta puhutaan paljon, ja se on ollut valtavan rikastuttavaa ja silmiä avartavaa Suomessa kasvaneelle. Tiedeyhteisössä on paljon nuoria, lahjakkaita ja kunnianhimoisia tutkijoita ympäri maailmaa, joten luonnollisesti kilpailu on kovaa ja pinnan alla kuohuu enemmän kuin päällepäin näyttää. Tutkimusjakso tällaisessa paikassa tarjoaa kuitenkin paraatipaikan seurata alan uusimpia innovaatioita, pääsyn maailmanluokan resursseihin ja paljon verkostoitumismahdollisuuksia. Suosittelen lämpimästi kaikille väitöskirjatyön jälkeisestä tutkimustyöstä kiinnostuneille postdoc-jaksoa ulkomailla.

Kiitokset

Lähtöni postdoc-tutkijaksi ulkomaille oli mahdollista apurahojen ansiosta. Kiitän Orionin tutkimussäätiötä, Instrumentariumin säätiötä sekä Suomen Kulttuurirahastoa taloudellisesta tuesta. Kiitän myös kaikkia MacRae-laboratorion jäseniä sekä apulaisprofessori Tuomas Kiviniemeä kaikesta saamastani tuesta. ■

Viitteet

1. Howe K, Clark MD, Torroja CF, ym. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature* 2013;496:498–503.
2. Bakkera J. Zebrafish as a model to study cardiac development and human cardiac disease. *Cardiovasc Res* 2011;91:279–88.
3. MacRae CA, Peterson RT. Zebrafish as tools for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:721–31.
4. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 1995;4 Spec No:1799–809.
5. Renard M, Francis C, Ghosh R, ym. Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:605–15.
6. Hofmann Bowman MA, Eagle KA, Milewicz DM. Update on Clinical Trials of Losartan With and Without β -Blockers to Block Aneurysm Growth in Patients With Marfan Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol* 2019;4:702–7.
7. Guo D-C, Regalado ES, Gong L, ym. LOX Mutations Predispose to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circ Res* 2016;118:928–34.
8. Mäki JM, Räsänen J, Tikkanen H, ym. Inactivation of the lysyl oxidase gene *Lox* leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice. *Circulation* 2002;106:2503–9.
9. Felker A, Prummel KD, Merks AM, ym. Continuous addition of progenitors forms the cardiac ventricle in zebrafish. *Nat Commun* 2018;9:2001.

Sidonnaisuudet

- Emily Pan: Apurahat (Suomen Kardiologinen Seura, Instrumentariumin tiedesäätiö, Suomen Kulttuurirahasto).



LEQVIO®
inklisiraani

284 mg injektioneste,
liuos, esitäytetty ruisku

NOVARTIS | Reimagining Medicine