

Meditsiinidoktor Külli Kingo

Helgi Silm – TÜ nahahaiguste kliinik



Külli Kingo kaitses 10. juunil 2005. a TÜ arstiteaduskonna nõukogu ees meditsiinidoktoriväitekirja „Interleukiin-10 perekonna tsütokiinide geenide polümorfismide seosed naastulise psoriaasiga“. Tööd juhendasid prof Helgi Silm TÜ nahahaiguste kliinikust ja doktor Sulev Kõks TÜ füsioloogia instituudist. Oponentis Leena Koutu Turu Ülikooli nahahaiguste kliinikust. Oponent rõhutas, et tegemist on väga heal tasemel põhjaliku uurimistööga, mis selgitas IL-10 perekonna tsütokiinide geneetiliste polümorfismide tähtsust psoriaasi avaldamisele.

Doktoritöö eesmärgiks oli uurida interleukiin-10 (IL-10) ja tema perekonda kuuluvate tsütokiinide interleukiin-19 (IL-19), interleukiin-20 (IL-20) ja interleukiin-24 (IL-24) geneetiliste polümorfismide seoseid naastulise psoriaasiga. Geenid, mis kodeerivad tsütokiine IL-10, IL-19, IL-20 ja IL-24, paiknevad inimese esimese kromosoomi pikas õlas q31-32 lookuses *IL10* geeni klastris. Lisaks geneetilise variatsiooni ja psoriaasi vahelise seose analüüsile üritati selgitada tsütokiinide IL-10 ja IL-20 põhjuslikku või patogeneetilist rolli psoriaasi kujunemisel. Määrates IL-10 ja IL-20 mRNA ekspressioone veres eelnevalt genotüpeeritud haigetel ja tervetel kontrollisikutel, hinnati geneetiliste polümorfismide mõju nimetatud tsütokiinide ekspressioonile ning nende funktsionaalset tähtsust haiguse avaldamisele.

Töö tulemusena leiti, et mitmed *IL10* geeni promootorala ühenukleotiidsed polümorfismid mõjutavad psoriaasi kliinilist kulgu, kuid mitte haiguse avaldamist. Uurides IL-19 perekonna tsütokiinide IL-19, IL-20 ja IL-24 geneetiliste polümorfismide seoseid psoriaasiga, tuvastati, et *IL19* ja *IL20* geenide ühenukleotiidsed polümorfismid päranduvad koos ning moodustavad ühe haplobloki. Lisaks leiti, et üks haplotüüp nimetatud blokist on seotud psoriaasi avaldamise riski olulise suurenemisega. *IL20* geeni 3' mittekodeerivas osas (3'-UTR) asub kirjeldatud haplobloki murdepunkt ning järgnev haploblokk moodustub *IL20* 3'-UTR ja *IL24* geeni ühenukleotiidsete polümorfismide vahel. Selles haploblokis oli kolmel haplotüübil kaitsev efekt psoriaasi avaldamisele.

IL-10 ja IL-20 tsütokiinide ekspressioonianalüüsil leiti, et psoriaasiga patsientidel on *IL10* geeni ekspressiooni tase kõrgem võrreldes tervete kontrollisikutega. Lisaks näidati, et *IL10* geeni – 1082 positsiooni alleelsed variandid on seotud statistiliselt oluliste erinevustega IL-10 ekspressioonis. IL-20 mRNA ekspressioonianalüüsil ei leitud statistiliselt olulisi erinevusi haigete võrdlusel kontrollrühmaga ning analüüsitud *IL20* geeni promootorala ja 3'-UTR regiooni SNPde alleelsed variandid ei mõjutanud statistiliselt oluliselt tsütokiini ekspressiooni taset, kuigi *IL20* – 1053 T/G genotüübiga ja *IL20*3978 C/C genotüübiga haigetel esines tendents IL-20 kõrgemale ekspressioonile.

Kokkuvõttes demonstreeriti *IL10* geeni promootorala polümorfismide rolli psoriaasi kliinilise kulu mõjutamisel ning IL-19 perekonna tsütokiinide geenide rolli psoriaasiriski kujunemisel.

Külli Kingo on sündinud 7. aprillil 1972. a. Tartu Ülikooli arstiteaduskonna lõpetas ta 1996. a. Alates 2001. a on ta töötanud ta TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinikus, alates 2004. a teadurina.

helgi.silm@kliinikum.ee

Meditsiinidoktor Tiia Voor

Kaja Julge – TÜ Kliinikumi lastekliinik



2. detsembril 2005 kaitses Tartu Ülikooli arstiteaduskonna nõukogu ees doktoriväitekirja Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku resident Tiia Voor. Väitekirja "Allergiahaiguste kujunemise sõltuvus Eesti ja Rootsi laste kokkupuutest mikroorganismidega varajases eas" ("Microorganisms in infancy and development of allergy: comparison of Estonian and Swedish children") valmis TÜ Kliinikumi lastekliiniku ja Linköpingi Ülikooli koostöös TÜ mikrobioloogia instituudiga. Töö juhendajateks olid Rootsist Karolinska Instituudi emeriitprofessor, Tartu Ülikooli audoktor professor Bengt Björkstén ning Tartu Ülikooli lastekliiniku vanemteadur dr Kaja Julge. Tööd oponentis Helsingi Ülikooli naha- ja allergiahaiguste kliiniku juhataja professor Tari Hahtela, kes hindas töö allergiauringute vallas väga oluliseks ja rõhutas selle head teostust ning dissertatsiooni meeldivat esitlust.

Allergiahaiguste esinemissagedus kasvab heaoluriikides. Viimastel aastatel on need hakanud sagenema ka Eestis. Üheks allergia sagenemise põhjuseks peetakse paranenud hügieenitingimusi:

lapsed puutuvad vähem kokku mitmesuguste mikroorganismidega ning seetõttu häirub tasakaalustatud immuunreaktsioonide väljakujunemine.

Uurimustööst selgus, et Eesti lastel oli allergiahaigusi ja positiivseid nahatorketesti (NTT) tulemusi oluliselt harvem kui Rootsis. NTT järgi oli mõlema maa lastel tähtsaim toiduallergeen kanamuna, viieaastaselt olid Eesti lastel olulised allergeenid kass ja toatolmulestad, Rootsi lastel aga oietolmud. Vaatamata sellele et Eesti lastel oli allergiahaigusi ja positiivseid NTT tulemusi harvem, leiti nende vereplasmast IgE antikeysid sagedamini kui Rootsi lastel. Rootsi lastel oli IgE antikeysade olemasolu seotud allergiaga, Eestis oli see seos aga väga nõrk.

Eesti lapsed põdesid hingamisteede nakkushaigusi rohkem kui Rootsi lapsed, kuid kummalgi maal ei leitud seost respiratoorsete infektsioonide ega allergia vahel. Eestis raviti lapsi sagedamini antibiootikumidega (tihti laia toimespektriga) kui Rootsis, kus määrati enamasti penitsilliini. Antibiootikumide kasutamine esimesel eluaastal suurendas positiivsete NTTde riski Eestis, mitte aga Rootsis. Seega peaks vältima antibiootikumide kergekäelist kasutamist ja eelistama penitsilliinipreparaate.

Soolemikrofloora mängib väga olulist rolli adekvaatsete immuunreaktsioonide väljakujunemises. Rootsi lastega võrreldes koloniseerus Eesti laste soolestik kohe pärast sündi suurema arvu bakteritega. Uuringu algusaastal erines Eesti laste soolemikrofloora Rootsi laste omast, viiendaks eluaastaks oli see erinevus aga kadunud ning Eesti laste soolestiku mikroobide kooslus muutunud heaoluriigile omaseks. Allergilistel lastel oli soolestikus esimesel eluaastal vähem enterokokke ja bifidobaktereid võrreldes allergiata laste omaga.

Eestis oli kodutolmus gramnegatiivsete bakterite olemasolule viitav endotoksiinisaldus oluliselt suu-

rem kui Rootsis. Rootsi allergiliste laste kodutolmu endotoksiinisaldus oli väiksem kui allergiata laste kodudes, Eestis selline seos aga puudus. Kodutolmus oli kõikide analüüsitud (kassi, koera, tolmulesta, prussaka) allergeenide sisaldus Eestis suurem kui Rootsis. Kõige erinevamad olid toatolmulesta ja prussaka allergeeni sisaldus: tolmulestaallergeeni leidus kõigis Eesti ja vaid igas kolmandas Rootsi kodus, prussakaallergeeni 60%-s Eesti kodudest ja mitte üheski Rootsi kodus. Seost kodutolmu allergeeni sisalduse ja allergia vahel ei tuvastatud.

Uuring näitas, et allergia esinemissagedus oli Eestis võrreldes Rootsiaga väiksem. Eesti laste immuunsüsteemi varajane ja tugev stimuleerimine mitmesuguste mikroorganismide poolt võis kaitsta lapsi allergiahaiguste tekke eest isegi IgE antikehade olemasolu korral. Eesti eluviis on aga viimaste aastate jooksul muutunud sarnaseks heaoluriikidega ning viieaastaste Eesti laste positiivsete NTTde esinemissagedus on varem tehtud uuringuga

võrreldes ligi viis korda suurenenud, mis näitab allergia sagenemise trendi Eesti lastel. Uurimistulemused on avaldatud kuues publikatsioonis.

Tiia Voor lõpetas Kilingi-Nõmme Keskkooli 1986. aastal hõbemedaliga ja Tartu Ülikooli arstiteaduskonna pediatrina 1994. aastal. Internatuuri lõpetamise järel töötas ta vanemlaborandina TÜ pediatría kateedris ja lastearstina TÜ lastekliinikus. Aastatel 1999–2004 jätkas Tiia Voor enesetäiendamist ja tegi teadustööd TÜ lastekliinikus doktorandina. Tema uuringute üldiseks eesmärgiks on olnud allergiahaiguste sagenemise põhjuste väljaselgitamine.

T. Voor on väga heade teadmistega, algatusvõimeline, avatud uutele ideedele ja seejuures kohusetundlik oma ülesannete täitmisel, väga abivalmis ja suure empaatiavõimega spetsialist ning suurepärase kolleeg. Vastse meditsiinidoktori peres kasvab poeg Indrek.

kaja.julge@kliinikum.ee