

Intervjuu 2010. aasta riikliku teaduspreemia laureaadi professor Irja Lutsariga

2010. aasta riiklik teaduspreemia meditsiini valdkonnas määrati Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituudi juhtajale professor **Irja Lutsarile**. Statuudi kohaselt tunnustatakse preemiaga teadlast viimase nelja aasta teadustöö eest. Professor Lutsarile tunnustuse toonud uuringutsüklikuks on „Infektsioonide käsitlus omandatud immuunpuudulikkusega isikutel“. Laureaadiga vestles Andres Soosaar.

MILLISED ON TEADUSPREEMIA TOONUD UURIMUSTE TSÜKLI OLULISEMAD SEISUKOHAD?

Kõigepealt tuleks tõepoolest pisut täpsustada preemia toonud uuringute teematikat, sest sageli on arvatud, et tegelesime vaid AIDSi-haigete ravimise küsimustega. Ometi on oluline mõista, et omandatud immuunpuudulikkus ei teki üksnes HIV-viiruse mõjul, vaid selle puhul võib tegemist olla väga mitmekesisest päritolu seisunditega. Meie vaatlesime oma peamiselt kliinilistes uuringutes teatud ravimite taluvust, kineetikat ja toimimist kasvajatega lastel ning vastsündinutel, on ju neil mõlemal immuunpuudulikkuse seisund. Nii on loode ja vastsündinugi veel immuunpuudulikkuse seisundis, sest vastasel korral ei saakski rasedus püsida. Kasvaja diagnoosiga lastel uuriti seenevastase preparaadi vorikonasooli farmakokineetikat ja seda mõjutavaid tegureid. Sügavalt enneaegsetel lastel selgitati antibiootikumide farmakokineetikat ja efektiivsust ning see on leidnud kajastamist ka dr Tuuli Metsvahi doktoritöös.

Uurimistöö üheks konkreetses tulemuseks on selge vajadus teha lastel kliinilisi uuringuid, sest ravimite farmakokineetikat täiskasvanutel ei ole seniste teadmiste kohaselt enamikul juhtudel kuidagi võimalik lastele üle kanda. Võimalik, et kunagi tulevikus, kui ravimeid lõhustavate ensüümsüsteemide omadused ja funktsionaalne küpsemine on senisest märksa paremini teada, osutub selline ekstrapoleerimine täiskasvanuult lastele võimalikuks, kuid praegu ei ole paraku võimalik piisava usaldusväärsusega seda teha. Tõhusaks kliiniliseks tegevuseks on vajalikud täpsed andmed konkreetse ravimi farmakoloogiliste omaduste kohta lapse organismis ning seda erinevate haiguslike seisundite puhul. Täna päeva seisuga on selge, et selle info saamiseks on vajalikud spetsiaalsed kindla eesmärgi ja vajaliku spetsiifilise ülesehitusega teadusuuringud lastel.

Olgu meie uuringute tulemustest näitena märgitud, et kui vorikonasooli toimiv annus täiskasvanutel on 4 mg/kg, siis väikelastel on see hoopis suurem, vähemalt 7 mg/kg. Ühelt poolt on selle põhjuseks teatud tsütokroomide suurem aktiivsus lastel, mis toob kaasa ravimite intensiivsema lammutamise. Teiseks on selgunud, et kui täiskasvanutel töötavad need tsütokroomid üksnes maksas, siis lapse organismis talitlevad nad ka sooleseinas. See aga tähendab märksa suuremat suukaudse ravimi kogust, et saavutada vajalik ravimi sisaldus veres. Meie penitsilliiniuuringutest väga sügava enneaegsusega vastsündi-

nutel ilmneb näiteks, et märksa aeglasemast neerude kaudu eliminatsioonist tingituna on ravimi poolväärtusaeg 6 korda pikem kui täiskasvanutel ning see tähendab ka vajadust kasutada vastsündinutel märksa väiksemaid ravimite suhtelisi annuseid ja manustada ravimit tunduvalt harvem. Need näited viitavad väga selgesti, et mõnel juhul tuleb lastele manustada täiskasvanutega võrreldes märksa suuremaid suhtelisi annuseid, kuid teistel juhtudel on olukord just vastupidine ning doseering peab olema täiskasvanuist väiksem.

Kui nüüd vaadelda selliste farmakoloogiliste iseärasuste tagapõhja, siis tegemist on kindlasti väga kompleksse ravimi ja organismi vastasmõjuga. Kui farmakokineetiliste iseärasuste põhjuseks on sageli erinevused ravimit metaboliseerivate ensüümsüsteemide aktiivsuses, siis ravimite taluvuse ja toime profiil sõltub märksa keerukamast erinevate asjaolude kompleksist, mille üheks oluliseks komponendiks on organismi immuunsüsteemi seisund. Immuundefitsiidi tingimustes tuleb ravimi terapeutilise tõhususe tagamiseks olla väga hoolikas, sest preparaadi terapeutiline mõju baseerub suuresti aine otsesel mõjul, kuna seda ei toeta organismi enda kaitsemehhanismid. Võrreldes immuunkompetentsete patsientidega tuleb makrofaagide ja teiste organismi



Foto. Eesti 2010. a teaduspreemiate laureaadid prof Marika Mikelsaar ja prof Irja Lutsar preemiate kättesaamise tseremoonial.

immuunsüsteemi rakkude ebapiisava hulga puhul tavapärasest märksa enam arvestada kasutatavate antibiootikumide farmakoloogilisi omadusi. Sedasama arusaama peaks senisest märksa enam rakendama erinevat tüüpi immuunpuudulikkusega patsientide infektsioonide ravimisel, kuid sellise arengu piduriks on paraku vajaliku usaldusväärse informatsiooni nappus, sest seda on võimalik saada üksnes biomeditsiinilistest inimuuringutest.

Preemia on kindlasti tunnustuseks meie kollektiivsetele ettevõtmistele, mistõttu soovin selle eest oma instituudi kõrval väga tänada ka Tartu ja Tallinna lastekliinikuid ning TÜ Kliinikumi anesthesioloogia kliinikut, kolleegidest tahaksin eriliselt ära märkida Tuuli Metsvahti, Mari-Liis Ilmojat, Eda Tamme, Margit Närskat ja Joel Starkopfi, aga samuti oma doktorante Ülle Parmi, Radko Avit ja Kristi Huiki.

KAS NENDE UURINGUTE TULEMUSENA TULEKS SENIST IMMUUNPUUDULIKKUSE-PUHUST INFEKTSIOONIDE KÄSITLUST OLULISELT MUUTA VÕI SAAB NENDE TULEMUSTE PÕHJAL ANDA JUHTNÕORE, KUIDAS ARSTIDE PEAKSID SELLISTES OLUKORDADES TEGUTSEMA?

Jah, kindlasti muudavad sedalaadi uurin-gute tulemused seniseid selliste infektsioonide konkreetseid ravivõtteid, aga ka arusaama, et patsiendi immuunsüsteemi seisundit tuleb ja saab senisest märksa täpsemalt tema ravimeetodi valikul arvestada. Kui võtame vorikonasooli näite, siis selle laste uuenenud doseerimisreeglid on juba igapäevases kliinilises praktikas kasutusel. Küllap juhtub peatselt see ka teiste pediaatriliste ravimitega nii nakkus- kui ka muude haiguste ravimisel. Siiski tuleb taas rõhutada, et seni ei ole seesuguseid uurin-guid piisavalt tehtud ning tulevikus, kui andmeid on märksa rohkem, jõutakse päris konkreetsete juhtnõõrideni, kuidas antibakteriaalseid ravimeid eri eas ning eri meditsiinilise staatusega lastel kasutada. Mulle meeldib aeg-ajalt tuua näidet, et täiskasva-nuil kasutatavate ravimite farmakokinee-

tikat võiks ju proovida ka üksnes rotimudelil alusel leida, kuid keegi ei ole sellega päri. Miks peaksime siis päri olema sellega, et täiskasvanute farmakokineetika andmed üks ühele eri eas ja meditsiinilises olukorras lastele üle kanda?

Igal juhul on meil selliste uuringute tegemiseks ja valdkonna arendamiseks loodud Tartu ja Tallinna lastekliinikute baasil oma uurimiserühm ning me loodame tulevikus korraldada mitmeid uuringuid sedalaadi usaldusväärse info saamiseks, mida edaspidi saaks kasutada praktilises meditsiinis. Teematika rahvusvahelist aktuaalsust kinnitab kas või näiteks mitmes Euroopa riigis, sh Eestis, kohe algav suur vastsündinu sepsise uuring, mille fookuses on samuti keeruka meditsiinilise seisundi enda mõju ravimite toimele. Ka osa oma preemiaraaha plaanin paigutada laste kliiniliste uuringute fondi, mida hakkab haldama Tartu Ülikool. Praegu see fond veel ei tööta, aga loodetavasti avatakse lähiajal.

MILLISED ON TEIE TEISED UURIMISVALDKONNAD NING OLULISEMAD TULEMUSED?

Teiseks oluliseks uuringuteemaks on meil kujunenud HIV-nakkuse uuringud. Meie põhieesmärgiks on viiruse ja inimorganismi omavaheliste suhete ning neid mõjutavate tegurite selgitamine. Teisisõnu püüame leida tegureid, mis soodustavad või takistavad HIV-nakkuse teket ja arengut. On ju hästi teada, et haiguse kulgu võib erinevatel inimestel olla õige erinev ning mõned isikud, kel on samad käitumisharjumused ja ka sama viiruse ekspositsioon, ei pruugi üldse haigestudagi või põevad haigust teistega võrreldes märksa kergemal kujul. Uurime nii HI-viiruse muutlikkust kui ka inimorganismi omapärasid, mis viiruse muutlikkust ja HIV-nakkuse kulgu mõjutavad.

Tõsiasi on see, et HIV-nakkusega haige organismis leidub palju geneetiliselt erinevaid viirusi ning see võib olla tingitud nii viiruse kiirest muteerumi-

sest kui ka haigete korduvast nakatumisest. Samas oleme oma uuringutega tuvas-tanud, et Eesti HIV-nakkusega haigetel on siiski väga homogeenne ehk monofüleetiline viirusepopulatsioon. See on sedavõrd homogeenne, et teadusajakirjade retsen-sendid on isegi kahtlustanud, et meil võib olla tegemist laborisaastega. Siiski on meie ja teistegi Eestis levinud HI-viiruse uuri-jate tulemused neidki veennud sinise viiru-sepopulatsiooni homogeensuses. Haige organismis on meie uuringute tähelepanu pälvinud CCR5 kemokiinide retseptorite perekonna ja HIV-nakkuse seosed. Oleme selle aspekti valinud uuringuteks, sest on näidatud seost CCR5 retseptorite ekspres-siooni puudumise ja HIV-nakkusesse mittehaigestumise vahel. Ka HIV-nakkuse ravimiarenduses on välja jõutud tõhu-sate CCR5 antagonistideni. Siiski leidub sellist ilma CCR5 retseptoriteta fenotüüpi õige harva, Ingrid Kalevi tehtud uuringu andmetel hinnanguliselt 2%-l Eesti rahvas-tikust. Et lisaks sinisele HI-viirusele on ka haigete populatsioon vägagi homogeenne, s.t enamik neist on süstivad narkomaanid, siis loob see väga häid võimalusi uurida viiruse ja haige organismi interaktsiooni, mida loodame lähitulevikus oma uurin-gutes ka täpsemalt selgitada.

MILLISED ON TÄNASE MIKROBIOLOOGIA TÄHTSAMAD KÜSIMUSED JA ARENGUVÄLJAVAATED LÄHITULEVIKUS?

Esiteks on selgesti ilmnenud, et eelmise sajandi 70.–80. aastatel mõnel pool mediti-siinis sünenenud arusaam mikrobioloogia hääbumisest on osutunud täiesti eksli-kuks ning inimkonnal tuleb leida järjest uusi viise, kuidas väga iidse ja püsivas mikroorganismide maailmas edukalt eksis-teerida. Olgu meditsiinilise mikrobioloogia poole pealt meenutatud kas või mikro-organismide järjest süvenevat resistent-sust antibiootikumide suhtes. Teiseks on meditsiinis järjest rohkem tegemist patsien-tidega, kelle immuunsus on vähenenud ja kes vajavad seetõttu mikrobioloogia seis-

kohast spetsiaalset kohtlemist. Kolmandaks on meie arusaamad viiruste maailma paljususest ikka veel õige algelised ning vajavad olulist täiendamist.

Täiesti kindel on see, et mikrobioloogia muutub järjest molekulaarbioloogilisemaks ning need meetodid jõuavad järjest enam ka igapäevasesse kliinilisse praktikasse, see aga suurendab väga oluliselt mikrobioloogilise diagnoosi kiirust ja täpsust. Loode-tavasti hakatakse peatselt mikroobide ravimitundlikkuse määramisel lähtuma teatud geenide olemasolust või nende puudumisest, mis omakorda parandab antimikroobsete ravimite valiku täpsust. Kogu see täpsuse kasv hakkab oluliselt mõjutama arstlikku mõtlemist infektsioonidega toimetulekul. Juba praegu ei saa meie alal enam publitseerida n-õ traditsiooniliste mikrobioloogia meetoditega tehtud uuringut: vältimatult vajalik on geenijärjestuse selgitamine või mõne muu nüüdisaegse molekulaarbioloogilise meetodi kasutamine.

Oluliseks mikrobioloogia arengusuunaks on mikroorganismi ja peremeesorganismi bioloogiliste protsesside vahetu interaktsiooni jälgimine või teiste sõnadega mikrobioloogia läheneb immunoloogiale. Siit tuleneb omakorda üks omapärane konvergens seni õige erinevate prekliiniliste alade vahel: juba praegu on töövahendid ja meetodid nii meil, füsioloogidel, immunoloogidel kui ka teistel aladel päris sarnased, sest kõikidel neil on eesmärgiks uurida bioloogilisi vastasmõjusid selle elementaar-sel tasemel.

OSALETE EUROOPA RAVIMIAMETI (EMA) TEGEMISTES. MILLISED ON PÕHILISED RAHVUSVAHELISED SUUNDUMUSED NII OLEMASOLEVATE KUI UUTE RAVIMITE UURIMISEL JA KASUTAMISEL?

Kuulun tõepoolest EMA lasteravimite komiteesse, mis loodi mõned aastad tagasi. Et pediaatrias kasutatavate ravimite uurimisega oli seis vilets, siis andis Euroopa Komisjon välja õigusakti, mis kohustas ravimifirmasid enne ravimi turule toomist

spetsiaalsete uuringutega selgitama ka selle pediaatrilised aspektid. Selle komitee peaülesandeks ongi koostöös ravimifirmadega vaadata üle lastel tehtavate uuringute plaanid ja anda suuniseid konkreetsete pediaatriliste uuringute elluviimiseks. Komitee tegevust tuleb pidada vägagi oluliseks ja produktiivseks pediaatriliste ravimiuuringute edendamisel, sest nii mõnelgi korral on meil oma laiahaardelise kompetentsi toel õnnestunud ravimifirmasid veenda teatud lasteuuringuid tegema. Komitee teiseks ülesandeks on analüüsida juba avaldatud andmeid, et võimaluse korral täiendada nendega olemasolevat ravimiinfot ja seeläbi takistada mittevajalike kordusuuringute tegemist. Selles vallas toimuvat kokku võttes olen veendunud, et lähiajal lastel tehtavate uuringute arv suureneb ning see on väga vajalik, et muuta pediaatria võimalikult tõenduspõhiseks.

OLETE EESTI TEADUSFONDI TERVISEUURINGUTE EKSPERDIKOMITEE ESIMEES. KUIDAS HINDATE EESTI MEDITSIIINUURINGUTE OLUKORDA? MILLISEID ORGANISATOORSEID MEETMEID TULEKS RAKENDADA ARSTITEADUSLIKU UURIMISTÖÖ KVALITEEDI EDASISEKS PARANDAMISEKS?

Kõigepealt tuleb kahetsusega märkida, et Eesti Teadusfondi rahaliste vahendite valdkondlikus jaotuses kuulub terviseuuringutele kõige väiksem osa. See on kuidagi ajalooliselt juba nõnda kujunenud ning olemasolevaid proportsioone on tegelikult väga keeruline muuta, iseäranis praeguses majandusolukorras. Teiseks probleemiks on muidugi kliiniliste uuringute väike osakaal meie rahastatud uuringutes. See olukord peaks kindlasti muutuma, kuid paraku on kliinilise teaduse tegemine väga komplitseeritud, ühelt poolt ülimalt kõrgete rahvusvaheliste nõudmiste ja teisalt arstide suure töökoormuse tõttu. Kolmandaks on kindlasti tarvis enam arstiharidusega teadlasi; paraku ei ole doktorantuur arstitudengite hulgas eriti populaarne. Samas ei ole me

teinud kliinilistele projektidele hinnaalandust, mistõttu on kahjuks mõnedki huvitavad ja Eesti jaoks vajalikud uuringutaotlused jäänud rahastamata.

Kuigi kogu meie teaduse rahastamine ja korraldamine on praegu ülevaatamise faasis, on siiski kindel, et Eesti enda vahendid kipuvad jääma lähiajalgi ebapiisavaks ressursimahuka teaduse tegemiseks ning paratamatult on vajadus leida raha ja partnereid teistest riikidest ning Euroopa Liidu ühistest allikatest. Seda teed on juba aastaid käinud ka meie mikrobioloogia instituut, kus suur osa teadusraha tuleb europrojektidest. Loodan siiski väga, et tulevikus suudame paremini ühiskonnale tõestada kliiniliste uuringute tegemise tähtsust ning saada nende korraldamiseks senisest märksa suuremat toetust.

MILLISED ON TÄNASE EESTI MEDITSIINI PEAMISED VÄLJAKUTSED? MIS OLEKS TEIE JAOKS ÜKS ERITI PÕLETAV PROBLEEM EESTI MEDITSIINIS, MIS VAJAKS KIIREMAS KORRAS LAHENDAMIST?

Ei ole mingit kahtlust, et Eesti arstid on tasemel, kuid järgmise arenguhüppe tegemiseks on võtmeküsimuseks kindlasti meie koostöövõime. Kui lähtutakse ikkagi eeskätt oma vahetutest huvidest ega keskenduta suurematele ühistele eesmärkidele, siis on moodsa tippmeditsiini arengus osalemine ja selle saavutuste kiire ning laialdane kasutuselevõtt õige raske, kui üldse võimalik. Kindlasti ei tule Eesti meditsiinile kasuks mõttetu konkurents niigi väga piiratud ressursi kasutamisel. Terve ja ühiskonna huve arvestav praktiline mõistus tervishoiu korraldamisel oleks kindlasti hädavajalik meie meditsiini edukaks arendamiseks. Samuti loodan väga, et meie arstidel oleks tulevikus kas või pisutki võimalust ja tahtmiski oma tegevust tõendus põhise meditsiini formaatide abil analüüsida, võtta selle tulemusi arvesse oma arstlikus tegevuses ning teha need ka kolleegidele kättesaadavaks.

Siiani on meil olnud väga kõrge müür praktilise meditsiini ja arstiteadusliku uurimistöö vahel, sellest tuleks kindlasti vabaneeda ning neid senisest märksa tihedamalt integreerida nii isikute kui ka asutuste tasemel. Näiteks on Helsingi Ülikooli kliinikusse ilma doktorikraadita võimatu tööle saada. Meil aga arvab resident, et kui pärast residentuuri Tartusse tööle ei saa, siis tuleb Soome tööle minna. Kindlasti peaksid noored arstid välismaal praktiseerima, selle põhjuseks peaks olema aga pigem uute teadmiste ja kogemuste omandamine ning miks mitte ka teaduslik uurimistöö.

OLETE TÖÖTANUD NII PRAKTISEERIVA ARSTI, SUURE RAVIMIFIRMA SPETSIALISTI KUI KA ÜLIKOOI ÕPPEJÕUNA, SEEGA NÄINUD JA KOGENUD VAHETULT ÕIGE ERINEVAID ARSTITEADUSE VALDKONDI. KUI HÄSTI ON TEIE ARVATES PRAEGUSEL AJAL ÜHENDUSES MEDITSIINIPRAKTIKA, RAVIMIARENDEUS NING AKADEEMILINE TEADUS?

Kõige üldisemas plaanis hindan olemasolevat integratsiooni meditsiinisüsteemi, ravimitööstuse ja akadeemilise sfääri vahel üsna heaks ja tõhusaks. Kõikides neis töötavad minu kogemuse kohaselt suures osas väga pühendunud inimesed ning ei ole mingit alust pidada üht valdkonda teisest paremaks või halvemaks. Kui võrrelda ravimifirma ja ülikooli tööstiile, siis esimest iseloomustab väga suur keskendumine käimasolevatele projektidele ning väga täpne tähtaegade ja töökorralduse järgimine, aga ülikoolis on seevastu tuntav akadeemiline vabadus. Akadeemiline vabadus ei tähenda siiski mittetegemist, mistõttu teatav töö täpsem fokuseerimine ja intensiivsuse suurendamine oleks ülikoolideski väga tervitatav. Olen väga suur teadusel põhineva meditsiini pooldaja, mistõttu pean just tõendus põhisust erinevate meditsiiniga seotud valdkondade ühendajaks ning mitte nende erinevate institutsioonide õiguslikku staatust või majandamise viisi.

andres.soosaar@eestiartst.ee