

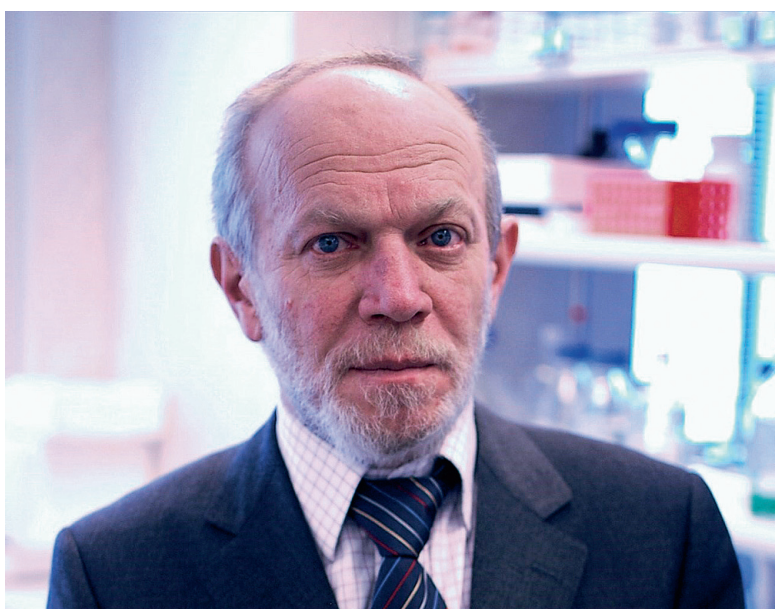
## Intervjuu 2014. aasta riikliku teaduspreemia laureaadi professor Aleksandr Žarkovskiga

2014. aasta riiklik teaduspreemia meditsiinivaldkonnas määrati TÜ farmakoloogiaprofessorile Aleksandr Žarkovskile. Prof Žarkovskile tunnustuse toonud teema oli „Aju plastilisuse regulatsiooni molekulaarsed mehhanismid“. Laureaadiga vestles Ülla Linnamägi.

### Mis on Teile preemia toonud uuringute põhitulemused ja -seisukohad?

Viimase 10 aasta tegevus on hõlmanud põhiliselt aju plastilisuse probleeme. Aju plastilisus võib muutuda paljude väliste tegurite mõjul, võivad tekkida isegi aju morfoloogilised muutused, närvirakkude ja sünaptiliste seoste hulga suurenemine. Kõik need protsessid on aluseks mälu funktsioonile, õppimisele, emotsioonide tekkele. Mis tegurid kutsuvad esile plastilisuse muutust ja millised haigused võivad seetõttu tekkida, see ongi olnud viimastel aastatel meie põhiliseks teaduslikuks küsimuseks. Plastilisuse muutus, seda nii vähenemise kui ka suurenemise suunas, võib kutsuda esile mitmeid ajuhaigusi. Näiteks on aju plastilisus suurenenud epilepsia korral, mitmed protsessid ajus kulgevad seetõttu tavapärasest kiiremini ning tagajärjeks ongi epileptiline aktiivsus ajus. Plastilisuse muutused võivad esile kutsuda ka psüühilisi häireid. Plastilisus võib olla suurenenud näiteks skisofreeniahaige ajus ja seetõttu võivad kujuneda valed seosed. Teadaolevalt on ka Alzheimeri tõve tekkes oluline osa aju plastilisuse häires, selle haiguse puhul küll plastilisus väheneb. Millised muutused ajus täpselt toimuvad ning milliseid häireid need konkreetselt põhjustavad, see ongi olnud üks uurimisobjekte.

Neurogenes, s.t uute närvirakkude tekke võimalus inimelu jooksul on praeguste teadmiste toetudes tõestatud ja on paljuski aju plastilisuse aluseks. Mis on aga selle taga? Meie huviorbiidis on olnud põhiliselt närviraku adhesioonimolekulid, mis osalevad sünapto- geneesis, närvivõrgustike tekkes. Adhesioonimolekulid võivad olla nii depressiooni kui ka skisofreenia tekkes üheks patogeneetiliseks lülis. Modifitseerides närviraku adhesioonimolekule, peaks saama muuta haiguse



Prof Aleksandr Žarkovski

kulgu. Seetõttu paeluvadki meid need mehhanismid, kuidas täpsemalt funktsionaalses mõttes närviraku adhesioonimolekulide tööd reguleeritakse. Taani kolleegid disainisid molekulid, mis võivad selles mängida olulist rolli. Tegemist on peptiidstruktuuriga, mis moodustab adhesioonimolekuli keskme. Nende protsesside uurimiseks kasutatakse spetsiaalseid transgeenseid hiiri, kelle adhesioonimolekul on nii-öelda välja lülitatud. Adhesioonimolekulide defitsiidiga hiirte testimine toimub meie laboris ning üheks uurimisobjektiks ongi selle peptiidse aktiivsentrü võimalik korrigeerimine, mis annaks võimaluse eespool loetletud protsesse muuta. Ja edasi tuleb mõelda, kuidas teha ühistöös partneritega teiste riikide laboritest sellele molekulile toetudes ravimid. Siit algab arendustöö ning algus on juba tehtud. I faas on läbitud, ees on II ja III faasi uuringud. Praegu

käib koostööst huvitatud farmaatsiafirmade otsing. Nagu teada, on ravimiuuringute läbiiviimine ülikoolide teaduslaboratooriumitele liiga rahakulukas tegevus.

Meie edaspidine töö on nüüd selles, et leida, kuidas sama ravimimolekuli saaks kasutada teiste haiguste korral. Meil on olemas spetsiaalsed transgeensed katseloomad, kellel on õppimisvõime ja emotsionaalne käitumine häiritud, lisaks sellele ka Alzheimeri tõve mudelina kasutatavad transgeensed hiired. Loomudelitel oleme otsinud võimalusi, kuidas õppimisvõimet ja emotsionaalseid muutusi ravimitega korrigeerida ja muuta.

### **Preemia toonud uuringud kuuluvad siirdemeditsiini valdkonda. Millised on Teie arvates võimalused siirdemeditsiini uuringute tulemuste kiiremaks jõudmiseks reaalsesse kliinilisse praktikasse?**

Eelnevalt on näha, et tegemist ongi olnud siirdemeditsiiniga, et meie teadustöö tulemustele toetudes on loomisel uued ravimid. Eespool kirjeldatu kiiremaks jõudmiseks praktikasse on vaja koostööd. Meil napib kõigi ideede teostamiseks nii inimesi kui ka vahendeid. Koostööpartneriteks on Helsingi Ülikool, Kopenhaageni Ülikool ja mitmed Saksamaa laborid. Tuleb ühendada kompetentsus, meie laboris töötab praegu 5 välismaalast ning liikumine toimub ka vastupidi ning meie teadlased töötavad välislaborites.

### **Uute ravimite arendamisele esitatakse aina rangemaid nõudeid, mis teeb uute ravimite juurutamine järjest töö-, raha- ja ajamahukamaks. Kuidas ülikooli laborid kaasa saaks aidata?**

Ka selles oleme astunud olulisi samme. Meie laborit inspekterisid äsja rahvusvahelised eksperdid. Eespool nimetatud uuringute tegemiseks on vaja, et labor täidaks hea laboratoorse tava (*Good Laboratory Practice – GLP*) nõudmised. Läbisime vastava akrediteerimiskeskuse inspeksiooni edukalt ning meie laborile anti õigus testida ravimikandidaatide ohutust. See on pikaajase töö vilj, ettevalmistusperiood inspeksiooniks oli töömahukas ja võttis 7 aastat. See, et laborit tunnustatakse, annab meile võimaluse ka koostööks farmaatsiafirmadega.

Baltimaades oleme ainus selline labor ning ka Euroopas on neid vähe, veidi üle 20, Soomes näiteks 2 ja Rootsis 4. Mainimist väärib, et ülikoolide juures selliseid laboreid tavaliselt

ei olegi, minule teadaolevalt on ainult üks labor Belgias. Viimasel ajal on sedastatud, et uuringutes senini kasutatud olmesektori kemikaalidest on ainult umbes 10% ohutus inimesel tõestatud. Euroopas on REACH-programm, kus kõik kemikaalide tootjad peavad nüüd tõestama, et ka kemikaalid on ohutud ja GLP-tingimustele vastavad uurimused nendega on tehtud. Selliseid laboreid on aga väga vähe, mis nende kemikaalide testimiseks on selle järgi sobivaks tunnustatud. Selles mõttes peaks GLP-labori loomine Tartu Ülikooli andma meile teatud eelise.

### **Milline on siirdemeditsiini seis Eestis üldse?**

Meil Tartus on taristu siirdemeditsiini valdkonnas väga hea. Kohe on avamisel TÜ arstiteaduskonna siirdemeditsiini keskus, mis sarnaneb maailma parimate keskustega. Võimalused on isegi paremad kui näiteks Rootsi ülikoolidel. Avatavas keskus on ka toksikoloogialaboratoorium ning see on otseselt seotud meie tööga.

Kõige olulisem on praegu investeerida aga inimestesse, et selle tehnilise varustuse juures oleks tööle rakendada piisava ajupotentsiaaliga teadlasi. Masinad üksi ei tee midagi. Võimekad teadlased peaksid tundma end siin sedavõrd hästi, et nad ei lahkuks Eesti teadusmaastikult. Ühe põhiprobleemina näen seda, et siirdemeditsiini valdkonnas töötab üsna vähe arstiharidusega inimesi, pigem on need bioloogid, kellel praktilise meditsiiniga side peaaegu puudub. 10 aastat tagasi oli arstiharitusega meditsiiniteadlasi umbes 80%, nüüd hinnanguliselt ainult 10%. Selleks, et mõiste „siirdemeditsiin” hakkaks tööle, oleks hädasti vaja meditsiini- ja bioloogia-keemiaharidusega teadlaste dialoogi, mida on praegu aga vähe.

### **Mis peaks noori motiveerima teadustööga tegelema?**

Kõigepealt muidugi tõsine huvi. Kõik mängib rolli: töötingimused, tehniline baas, muu taristu. Kaasa aitab entusiastlik sõbralik keskkond ja toetav õhkkond. Lähenema peab aga individuaalselt. Kui inimene eelistab töötada pigem üksi, siis tuleks seda talle ka võimaldada. Meie ülesandeks on hoida motiveeritud tarku inimesi enda juures. Nad ei peaks muretsema oma teadusrahastamise eest ise, esialgu tuleb neile anda võimalus mitte sellele mõelda, vastutama peab juht. Rollijaotus peab olema paigas.

### Kust on pärit Teie teadushuvi, millal küpses otsus jääda teadusmaailma?

Teise kursuse tudengina alustasin füsioloogia kateedris, alates kolmandast kursusest jäin truuks farmakoloogiale, ühinedes professor Lembit Allikmetsa teadusrühmaga. Ta andis mulle konkreetse teema: tegelesin Parkinsoni tõve ravimi amantadiiniga ja selle toimemehhanismi uurimisega. Mäletan, et sellel teemal kirjutatud töö sai tollase Nõukogude Liidu üliõpilaste teadustööde konkursil esimese preemia. Tookord oli see suur tunnustus.

### Millised on Teie teadustegevuse uued suunad ja olulisemad arengutendentid?

Uute suundade eest vastutavad juba mu nooremad kolleegid: Anti Kalda ja Allen Kaasik. Anti Kalda arendab epigeneetilist suunda, uurides, kuidas psühhotroopsed ravimid võivad mõjutada geeni ekspressiooni kromatiini modifitseerimise kaudu. See teema on uus ja aktuaalne neuropsühhiaatriliste haiguste vallas. Allen Kaasik arendab väga olulist suunda, mida võiks nimetada lühidalt mitokondriaalseks meditsiiniks. Allen Kaasiku teadusrühm uurib, kuidas mitokondriaalsed valgud osalevad neurodegeneratiivsete haiguste patogeneesis. Tema juhendamisel on tekkinud tugev teadusgrupp ning tema juures töötavad praegu teadlased Soomest, Iirimaalt, Slovakiast, Indiast.

### Kuidas hindate meditsiiniuuringute hetkeseisu Eestis?

Põhiprobleemina näen praegu seda, et arstidiplomi saanud inimesed otse teadusmaailma siirduda üldjuhul ei taha ja arstitöö kõrvalt nad teadustööd teha ei jõua. Nii nagu praegu kõrvalt näen, on noored, kes püüavad ühitada doktorantuuriõpinguid ja residentuuriprogrammi, tõsistes raskustes. Erialaspetsialistiks õppimine võtab põhilise osa nende energiast. Idee sellist võimalust planeerides oli hea, kuid praktikas on see kujunenud keerulisemaks, kui arvati. Harva jõutakse sellistel juhtudel doktorantuuri läbida õigel ajal. Teadustöö on raske ja ajamahukas. Arst ei pruugi esialgu teada, et teaduses võib kasuliku töö protsent olla ainult 10 ning mõnikord ei saa sedagi tagada, sest kõik katsed ei pruugi perfektselt õnnestuda. Teadustegevusse peab aga sukelduma kogu oma jõuga. Enda jagamine mitme kohustuse vahel võib osutuda raskeks.

Meie arstiteaduskonna põhiõppe programmid ei ole andnud teadustegevuseks

palju võimalusi. Tavastuudimi vältel ei ole kohustuslikke õppeaineid, mis teaduse metodoloogiat ning praktilisi oskusi õpetaksid või tutvustaksid. Väljatöötamisel on õnneks uus õppeprogramm, kus viimase kursuse tudengid saavad ise valida, millise praktiliste oskuste omandamise suuna nad valivad: kas lähevad praktiseerima neile huvitavale erialale või saavad tegutseda ja kogemusi omandada teaduslaborites. Loodan, et uue programmi rakendamine aitab kaasata rohkem üliõpilasi teadustöösse.

Minu isiklikuks mõtteks on, et regulaarselt teadustööga tegelenud tudengid saaksid lõpetamisel suurema osa filosoofiateaduste meditsiinidoktori väitekirjast ära teha, sest see kergendab oluliselt PhD-kraadi saamist tulevikus. Osas riikides ongi MD-diplom võrdsustatud PhD-diplomiga.

### Mis on Teie arvates kõige suurem lahendamist vajav tervishoiuprobleem?

Mulle tundub väga suure probleemina meie arstide ülekoormatus. Umbes 30% arstidest kannatab kroonilise väsimuse all. Läbipõlemise oht on väga suur, nad rikuvad tööga omaenese tervist. Nad töötavad ajaliselt oma võimete piiril, neilt nõutakse palju ja neist püütakse välja pigistada viimanegi, neid eksploateeritakse maksimaalselt. Ka töö kvaliteet ja töörõõm võib selle all kannatada. Mulle tundub, et nii on eriti perearstidel, aga tõenäoliselt ka teistel erialadel. Kui ühe patsiendiga tegelemiseks jääb aega ainult 15–20 minutit või veelgi vähem, siis ei paku see töö rahuldust arstile ja ka patsient ei pruugi rahule jääda. Arstid peaks vabastama tehnilisest tööst, millega saaks tegelda näiteks sekretärid. Väga palju tööd saaks arstide eest teha ära ka meie hästi kvalifitseeritud õed.

Kuidas motiveerida arsti tegelema ka veel teadustööga? Arstile peaks andma võimaluse, et ta saaks tegelda mõne teda huvitava teadusprobleemi lahendamise ja vabastada ta teatud ajaks arsti igapäevatööst.

### Mis on Teie huvid väljaspool oma teadlasetegevust. Mis teeb rõõmu?

Olen õnnelik inimene – minu töö on ka mu hobi ja teeb mulle rõõmu! Naudin lapselastega suhtlemist. Parim vaba aja veetmise viis on aga kalapüük. Sportlikest tegevustest eelistan uisutamist.

Elu ise on huvitav asi. Mida vanemaks saad, seda rohkem seda naudid. Tuleb ainult osata maailma näha.