

Intervjuu 2015. aasta arstiteaduse riikliku teaduspreemia laureaadi professor Vallo Tillmanniga

2015. aasta riiklik teaduspreemia meditsiinivaldkonnas määrati TÜ professorile Vallo Tillmannile. Talle tunnustuse toonud teema oli „Diabeedi teket ja arengut mõjutavad tegurid“. Laureaadiga vestles Ülla Linnamägi.

Mis on Teile preemia toonud uuringute põhitulemused ja -seisukohad?

Diabeeti haigestumine on nii kogu maailmas kui ka Eestis sagenev probleem. Taustana on oluline teada, et 1. tüüpi diabeedi haigestumus kasvab kogu maailmas 3–4% aastas. Eestis oli kuni aastani 2006 diabeedi esinemissagedus võrreldav Euroopa keskmisega, mis on umbes 3% aastas. Viimase 7 aasta jooksul, s.t aastani 2013 on see kasvanud ligi 8% aastas, seega on kasv 2–3 korda kiirem kui Euroopas keskmiselt.

Samas avaldub haigus oluliselt nooremalt: kui varasematel aastatel haigestuti kõige sagedamini 10–14 aasta, siis nüüd 5–9 aasta vanuses. Üheks haigestumise suurenemise põhjuseks peetakse hügieenihüpooteesi, mille järgi annab üha steriilsem elukeskkond vähem tööd meie immuunsüsteemile ning viimane rakendub tööle hoopis organismi enda kudede ja rakkude vastu, põhjustades nii mitmeid autoimmuunhaigusi, sh ka 1. tüüpi diabeeti. Kindlat kinnitust sellele aga veel pole.

Euroopa Liitu teadusprojektis DIABIMMUNE, mida juhtis professor Mikael Knip Helsingi Ülikooli Lastehaiglast, uuriti ajavahemikul 2008–2014 kokku üle 4400 lapse Tartu, Helsingi ja Venemaa Karjala Petrozavotski piirkonnast. Eestist osales uuringus üle 2000 lapse. Nende seas oli 343 last, kellel oli 1. tüüpi diabeedi teke geneetiline risk suurenenud, keda jälgiti sünnist kuni 3. eluaastani, ning ligi 1700 last, kes olid kuni 3 aasta vanused ja keda uuriti ka veel 5aastaselt. Kokku tehti TÜ lastekliinikusse ligi 5500 uuringuviisiiti ning see oli meie lastekliiniku 12 liikmega meeskonnale tõeline väljakutse, millega me edukalt hakkama saime. Lisaks osales projektis prof Raivo Uibo uurimisrühm, kelle vedada olid kõik tsöliaakiauringud.



Vallo Tillmann

Minu enda huvi oli uurida nende laste kasvu ja kasvufaktorite mõju diabeedi antikehade tekkes. Varem näidatud seos kasvanud geneetilise riski ja suurema sünnikaalu vahel selles uuringus kinnitust ei leidnud, kuid suurima riskiga lapsed kasvasid kahel esimesel eluaastal oluliselt aeglasemalt, seda eriti Eestis. Uuringu tulemused viitavad sellele, et diabeedi väljakujunemiseks neutraalse ja protektiivse genotüübiga lastel on vajalik suurem insuliiniresistentsus kui lastel, kelle geneetiline risk on suur. Samuti leidsime, et vahetult enne diabeedi antikehade teket suureneb insuliinisarnase kasvufaktori 1 siduva valgu (IGFBP-3) kontsentratsioon veres. See teadmine võiks aidata luua uusi võimalusi autoantikehade teke aeglustumiseks.

Eri riikide laste uuringurühmade võrdlusel on tulnud välja veel huvitavaid tulemusi, ja seda eeskätt uuringu alusel, kus

analüüsi Eesti, Soome ja Karjala laste nabaväädi verest saadud genoomi transkriptom. Selgus, et Karjalas esines tunduvalt rohkem kokkupuudet ligandidega, mis seostuvad Tolli-laadsete retseptoritega, ja seetõttu võib öelda et Karjala vastsündinute immuunsüsteem on rohkem välja arenenud kui Eesti ja Soome laste oma.

Meie lapsed olid haaratud ka uuringusse, kus leiti, et lastel, kellel on 2–5 km raadiuses kodust rohkem metsa ja põllumaid, esines vähem atoopilist sensibiliseerumist. Seos avaldub tõenäoliselt keskkonna mikrobioomi toime kaudu inimese naha mikrofloorale, eeskätt *Proteobacteria* osakaalule ja seeläbi immuuntolerantsusele. Seega on väga oluline, et laps puutuks juba varases vanuses kokku nn roheline keskkonnaga.

Koostöös prof Xavieri töörühmaga USA Massachusettsi Tehnoloogiainstituudi Broadi instituudist uuriti meie uuringu 33 last, kellel oli 1. tüüpi diabeedi tekke geneetiline risk suurenenud. Leiti, et ajaperioodi jooksul, mis jäi esimeste autoantikehade ilmumise ja haiguse avaldumise vahele, kahanes neil lastel, kellel tekkis diabeet, oluliselt soolestiku mikroobide liigirikkus. See töö näitab, et soole mikroflooral on oluline roll diabeedi väljakujunemisel. See tulemus võiks viia uute ravivõimaluste leidmiseni, näiteks saame soole mikrofloorat mõjutades selle haiguse avaldumist edasi lükata.

Lisaks oleme koostöös füsioloogia instituudiga uurinud ka väga harva esinevat diabeedivormi, Wolframi sündroomiga kaasnevat diabeeti. Selleks kasutasime TÜ füsioloogia instituudis välja aretatud *Wfs1 knock-out*-hiiri. Kirjeldamise esimesena, et Wolframi sündroomi diabeedi korral on häirunud proinsuliini konverteerimine insuliiniks ning see põhjustab lõpuks insuliinipuudulikkuse. Ka see avastus võiks luua võimaluse töötada välja Wolframi sündroomi raviks uus ravim.

Mida tahaksite välja tuua oma töötamisest noore arstina Keila haiglas?

Pärast ülikooli lõpetamist ja internatuuri Tartus läksin tööle Keila haiglasse. See oli periood, kui avati just uus haiglahoone ja paralleelselt lastearsti tööga tuli tegeleda lasteosakonna sisustamisega. Tagasi vaadates oli see aga üks väga tore aeg, kus sai korraliku kliinilise kogemuse enam levinud lastehaiguste diagnoosimisel

ja ravimisel. Teenindada olid ka piirkonnad, kus paiknesid NSVLi sõjaväeosad, ja seetõttu sai ka vene keel suhteliselt hästi selgeks. Lahkusin Keilast raske südamega, sest maha jäi tore kollektiiv, huvitav töö, ja mis seal salata, ka tolle aja kohta korralik palk. Nüüd tagasi vaadates oli see siiski ainuõige otsus.

Millal sisenesite teadusmaailma?

Esimene teadustöö sai tehtud ülikooli 5. kursusel dotsent Udo Reino juhtimisel. Uuris laste ülajäsemete luumurdusid, nende esinemissagedust Eestis ja kaugtulemusi. Selle uurimistöega õnnestus võita üleliidulisel lasteendokrinoloogia kongressil 3. koha diplom. Kui olin mitmeid aastaid juba praktiseeriva arstina Keila haiglas töötanud, kutsus 1992. aastal Tartu Lastehaigla peaarst Kaljo Mitt mind Tartusse tööle. Samal ajal tekkis võimalus astuda ka doktorantuuri. Sel perioodil tekkis ka koostöö Uppsala Ülikooli lastehaiglaga, mille juhataja prof Torsten Tuvemo oli ka minu doktoritöö juhendaja. Minu esimene teadusartikkel eelretsenseeritud ajakirjas ilmus 1994. aastal ning see käsitles 1. tüüpi diabeediga laste füüsilist arengut ja haiguse metaboolset kontrolli Eestis.

Miks tekkis huvi just endokrinoloogia vastu?

Kui tulin Keila haiglast tööle Tartu Lastehaiglasse, alustasin ambulatoorsete vastuvõttudega, kus peamisteks patsientideks olid kasvu- või puberteedihäiretega lapsed. 1994. aastal õnnestus mul saada Euroopa Lasteendokrinoloogia Seltsi stipendium lasteendokrinoloogia alal täiendamiseks Manchesteri Kuninglikus Lastehaiglas Inglismaal.

Eks need 7 aastat, mil ma Inglismaal töötasin, said oluliseks eriala valikul. Kuna ma pole väga kiire mõtlemisega, sobib mulle lasteendokrinoloogia kui pediaatria aleriala väga hästi. Endokriinsüsteem funktsioneerib väga loogiliselt ja enamik kõrvalekaldeid saab loogilise arutelu käigus ka seletuse. Lisaks on enamikul juhtudel pakkuda ka ravi, mis annab arstile olulise positiivse tagasiside.

Olete TÜK lastekliiniku juhataja. Mis on selles töös kõige meeldivam?

Kõige meeldivam on lastekliiniku kollektiiv. Ilmselt on pediaatria juba ise selline

eriala, mis eeldab, et siia tulevad rõõmsameelsed positiivselt mõtlevad optimistlikud inimesed, kel on omadus üksteist aidata. Seda omakorda toetab tagasiside paranevast lapsest. Kuna pean mitmete kohustuste tõttu sageli Tartust eemal olema, on heameel tõdeda, et lastekliinik funktsioneerib hästi ka ilma minu otsese kohalolekuta. Siinjuures tahan väga kiita ja tänada meie direktorit Marika Kirssi, kes on suurepäraselt oma tööga hakkama saanud ja võimaldanud mul rohkem tegeleda teadusega. Loodan, et töökas ja sõbralik lastekliiniku vaim jääb kestma veel pikkadeks aastateks.

Kas Teie meeldib töö TÜ õppejõuna?

Õppejõutöö pakub palju positiivset. Tudengid on terased ja see teeb rõõmu. Nad teavad palju, on palju lugenud ja julgevad esitada küsimusi, mida pole endale veel sõnastanud. Nad esitavad miks-küsimusi väga õigetes kohtades ja sunnivad ka ennast pingutama.

Üks etapp Teie elus on olnud Euroopa Ravimiameti harvikravimite komitee liikmena. Mida te seal täpselt teete?

See on olnud viimased 10 aastat minu üks tööloik, mis seisneb selles, et osalen igakuistel koosolekutel, kus arutatakse, kas uus potentsiaalne ravim vastab harvikravimi statuudile. See komitee loodi 1999. aastal eesmärgiga stimuleerida ravimiarendust just neile haigustele, mida esineb harva, sest üldjuhul pole ravimifirmad huvitatud selliste ravimite väljatöötamisest.

Eesti on olnud selle komitee liige alates 2004. aastast. On heameel tõdeda, et firmade huvi välja töötada harvikravimeid on suurenenud iga aastaga. Kui varasematel aastatel tuli komiteel iga kuu läbi vaadata ligikaudu 15 taotlust, siis käesoleval aastal on see arv kahekordistunud. See on olnud väga huvitav osa minu töös, sest seal näeb meditsiini tervikuna, arutluse all on ravimid kõikidest meditsiini erialadest ning väga huvitav on näha innovaatilisi ideid uute ravimite otsingul. Oma panuse koordinaatorina olen

püüdnud anda taotluste puhul, mis seotud endokrinoloogia või lastehaigustega.

Olete töötanud 7 aastat Ühendkuningriigis. Mis kogemused see andis?

Euroopa Lasteendokrinoloogia Seltsi stipendiumi stažeerimiseks Inglismaal Manchesteris sain 1994. aastal esialgu ainult aastaks. Asjaolud kujunesid nii, et sain taotleda jätkustipendiumi ka teiseks aastaks. Sellele järgnes doktoriõpe, kaitsesin oma doktoritöö ning tegin ka järeldoktorantuuri seal. Kogu periood kestiski kokku 7 aastat.

Pea väga oluliseks head erialalist väljaõpet, mis sealt sain. Manchesteris on suurepärase keskus, Manchesteri Kuninglik Lastehaigla. Selle haigla teeninduspiirkond on 4,5 miljoni elanikuga Loode-Inglismaa. Patsientide hulk, kes kliinikus konsultatsioonidel käis, oli märkimisväärne ning see andis väga hea kliinilise kogemuse. Viimased 2 aastat Inglismaal töötasin Sheffieldi Ülikooli lastehaiglas, kus paikneb üks kahest Inglismaa laste luuainevahetushäirete keskustest, mis andis võimaluse saada hea ülevaade selle valdkonna haiguste diagnostikast ja ravist.

Mis oli erinev võrreldes Eestiga?

Lisaks kliinilisele kogemusele pean väga oluliseks eri rahvaste traditsioonide ja kultuuri tundmaõppimist. Töötasin seal koos kolleegidega Nepalist, Keeniast, Indiast, Liibüast ja veel paljudest teistest riikidest. Lisaks käisime paljudega neist läbi perekonniti. Just arvamuste ja suhtumiste mitmekülgsus, tolerantsus teiste arvamuse suhtes on mind ja minu pere maailmapilti oluliselt muutnud.

Mis teeb rõõmu väljaspool teadusmaailma?

Oma vaba aja püüan suuresti veeta oma abikaasa vanemate talus Võrumaal. See on väga ilus koht väikese järve kaldal. Mis saab veel rohkem naudingut pakkuda kui 1–2kiloste linaskite püük, mida viimane suvi mulle pakkus. Muide, linaskite õngepüüki peetakse kalastuses kõrgemaks pilotaažiks.