

# Eesti siirdemeditsiini maastiku ja võimaluste kompamine projektis „Happy Pregnancy”

Maris Laan – TÜ molekulaar- ja rakubioloogia Instituut



Maris Laan

Artikkel on ajendatud äsja lõppenud „Happy Pregnancy“ siirdemeditsiinilisest projektist, mis viidi ellu Tartu Ülikooli, Tartu Ülikooli Kliinikumi ja synlab Eesti OÜ ühisel ettevõtmisel jaanuarist 2013 kuni augustini 2015.

## Taustsüsteem

Tänases maailmas ja meie koduses Eestis on toimunud plahvatuslik biomeditsiini valdkonna teaduste võidukäik. Iga päev toob kaasa sadade (kui mitte tuhandete) teadusartiklite avaldamise, millest enamik pretendeerib lausele „*For the first time ...*” ehk mingi avastuse või nähtuse esmakirjeldusele. Märkimisväärselt on kasvanud ka terviseteaduste üldrahastus, mis lainetena toetab uusi lootustandvaid suundi nagu tüvirakkude uuringud, suuremahulised genoomianalüüsid, uut tüüpi ravimimärklaudade otsingud jm. Terviseteaduste valdkonna fookus ja rahastus kipub kalduma sinnera, kuhu baasteadus ja seal töötavad teadlased seda on vedamas. Tavaliselt kajastatakse biomeditsiini teadustulemusi kui potentsiaalsed siirdemeditsiini objektid. Kas aga autorid ka reaalselt ja kriitiliselt mõistavad seda pikka teekonda ja siirdemeditsiiniliste uuringute läbiviimise erinevust baasteaduslikest katsetest?

## Kriitiline küsimus siirdemeditsiinis on, kuidas baasteadustest jõuda kliinilist tegevust mõjutavate otsusteni

Siirdemeditsiiniliste uuringute algatamisel ja läbiviimisel on kaks võrdselt olulist alternatiivset lähtepunkti. Esimene lähtub põletavast kliinilisest küsimusest või vajadusest, millele otsitakse vastuseid, toetudes baasteaduse kogemustele ja teadmistele. Näitena võib tuua kasvajate ravi, mille puhul mitmekülgse molekulaardiagnostika kasutamine alates histoloogilistest uuringu-

test kuni DNA-põhiste meetoditeni toetab võimaluste piires optimaalse ja patsiendikeskse raviskeemi valimist. Nii diagnostikas kui ka uute ja täpsemalt suunatud ravimimärklaudade otsingutes on aga veel pikk tee minna. Teine lähtepunkt põhineb konkreetsetel teaduslikul avastusel, millel on siirdemeditsiiniline potentsiaal testida väljundit kliinilises praktikas. Näiteks avas 1928. aastal Alexander Flemingi avastatud penitsilliin 15 aastat hiljem ukse antibiootikumide kasutuselevõtule meditsiinis.

Mõlema strateegia lõplik eesmärk on uute teadustulemuste ja teadmiste kliiniline rakendus inimeste hüvanguks. Mõlema strateegia puhul on ka võtmeküsimuseks teadusliku uuringu kliinilise fookusgrupi täpne kirjeldus. Seega ei saa siirdemeditsiinilisi uuringuid algatada ega läbi viia ilma võrdse partnerluse ja igapäevase dialoogita kliinilise meditsiini ja baasteaduste meeskondade vahel. Sünergia, tulemuste siire ja kasutamine argipäevas ning kliinilise praktika muutus saavutatakse ainult siis, kui ühendatakse mõlemad komplementaarsed teadmiste ja kogemuste pagasid.

## Mis on siirdemeditsiiniliste uuringute nurgakivid?

Siirdemeditsiiniliste projektide ülesehituse nurgakivid on hästi defineeritud hüpotees ja patsiendirühm, usaldusväärsed baasteaduslikud teadmised, meditsiini argipäeva sobituv ja siiratava protokollid arendus, valmisolek suuremahulisteks rutiinseteks kliinilisteks uuringuteks ning tulemuste igakülgne korratavus. Kui projekt lähtub baasteaduslikest avastustest, siis on esmane ülesanne eraldada terad sõkaldest.

Teadustulemuse siirdemeditsiinilise potentsiaali hinnangul on võtmeks nii kliinistist vaatenurk reaalse lisandväärtuse kohta raviotsuste tegemisel kui ka baasteadlase

vaatenurk, et eristada tõeseid tulemusi teaduslikust müra. Kui projekt lähtub kliinilisest vajadusest, siis tuleb jätkuvalt n-ö sõrme pulsil hoida teadusavastuste ja -metoodika arengul ning dialoogis baas-teadlastega kaaluda nende kasutusvõimalusi oma küsimuse lahendamiseks.

### Milleks edukale praktiseerivale arstile veel siirdemeditsiiniliste uuringute koormus?

Esiteks annab see võimaluse olla osaline selliste uute teadmiste sünni juures, mis aitavad mõista haigusprotsesse tavalisest sügavamalt. Teiseks motiveerijaks arsti teaduses osalemisel on võimalus realiseerida oma mõtteid näiteks uute käsitluste ja ravilahenduste testimisel ja juurutamisel.

### Millised olid projekti „Happy Pregnancy” lähtepunktid?

Projekti tuumiku moodustasid lisaks allakirjutanule ka dotsent Kristiina Rull TÜ Kliinikumi naistekliinikust ja dotsent Margus Punab TÜ Kliinikumi androloogiakeskusest. Ühelt poolt kasvas projekt välja ühistest aastatepikkustest teadusuuringutest ja nende tulemustest. Teiselt poolt olid formuleeritud selgelt defineeritud kliinilised vajadused – tuvastada, hinnata ja juurutada uued potentsiaalsed reproduktiivbiomeditsiinis rutiinselt ja spetsiifilisemalt kasutatavad geneetilised ja molekulaarsed biomarkerid.

Nüüdne rasedatele pakutav molekulaardiagnostika hõlmab põhiselt kromosoomide tsütogeneetilist analüüsi, vereseerumi- ning uriinipõhiste reproduktiivhormoonide määramist ja üksikute hüübimisfaktorite geneetilisi teste (nt Leideni V faktor, MTHFR (metüleentetrahydrofolaatreduktaas)). 2014. aastal said kättesaadavaks ka esimesed preeklampsia (esineb kuni 5% raseduste korral) ennustamiseks mõeldud seerumianalüüsidel põhinevad testid, aga need on äärmiselt kallid ning nende rutiinne kliiniline lisandväärtus alles selgitamisel. Arvestades geenide arvu, mis osalevad meessugupoole normaalse füsioloogia arengus ja funktsioonis, võiks geneetiliste tegurite osakaal meeste viljatuse põhjustena olla suur. Siiski pakuvad androloogiakliinikud üle maailma oma tavapraktikas praegu vaid mikroskoobis nähtavate kromosoomianomaaliade ning Y-kromosoomi mikrodeletsioonide analüüsi ja üksikuid viljatuse kontekstis ebaspetsii-

filisi geeniteste (tsüstilise fibroosiga seotud geen, CTFR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)).

Siit kooruvad kaks olulist kliinilist probleemi, mille lahendamisele on projekt „Happy Pregnancy” eesmärgiks seadnud kaasa aidata. Esiteks, rasedustüsistuste ennustamiseks ei ole praegu kasutusel spetsiifilisi pikaajalise ennustuspotentsiaaliga biomarkerid. Teiseks, reproduktiivbiomeditsiinis kasutatavaid spetsiifilisi geneetiliste riskitegurite ja/või farmakogeneetilise potentsiaaliga analüüside pakette ei ole välja töötatud.

### Milline oli projekti tegevuskava?

**1. „Happy Pregnancy“ biopank.** Paljud reproduktiivgeneetika uuringud põhinevad heterogeensel, ilma korraliku kliinilise taustata patsiendirühmal ning sageli puudub hästi sobitatud kontrollrühm. Enamik seniseid rasedustüsistustele suunatud teadusuuringuid on tehtud retrospektiivselt, s.t diagnoosi hetkel kogutud valimite põhjal ja seega ei ole võimalik koguda piisavalt infot pakutud biomarkerite prospektiivse ennustusväärtuse kohta. Selleks et jõuda oma lõppeesmärgideni, otsustasime panustada kvaliteetse kliinilise biopanga kogumisele.

Praegune „Happy Pregnancy” biopanga tuumikvalim koondab rohkem kui 2100 raseda andmeid (kliinilised andmed, 3 küsimustikku) ja longituudseid bioproove kogu raseduse perioodist (ema vere- ja uriiniproovid) ja sünnitusest (platsenta, nabaväädveri) ning rohkem kui 2200 erinevate kliiniliste probleemidega androloogiliste patsientide andmeid. Lisaks on uuringusse kaasatud ka mitu väiksemat fookusgruppi, näiteks võrdlusrühmana noored terved naised.

**2. Siirdemeditsiinilised uuringud** on olnud fookustatud kahes põhisuunas. Esimeseks alaeesmärgiks on jõuda geneetiliste tegurite arvestamisele meeste (perspektiivis ka üldisemalt paaride) viljatusravi strateegia kujundamisel. Väljavalitud geneetiliste markerite analüüs suuremahulisel ja väga põhjaliku kliiniliste andmetega patsiendirühmal on näidanud, et nende testide farmakogeneetiline juurutamine võiks muuta kuni 5% raskema mehepoolse viljatuse juhtude ravi. Teiseks alaeesmärgiks on jõuda uute seerumipõhiste biomarkeride juurutamiseni rasedustüsistuste ennustamisel ja ennetamisel.

Mõlema tegevuse puhul tunnetasime vajadust kaasata molekulaardiagnostika teenusearendajad ja pakkujad siirdemeditsiinilistesse uuringutesse. Nendeks on projektis „Happy Pregnancy” TÜ Kliinikumi ühendlabori geneetikakeskus ja synlab Eesti (endine Quatromed HTI Laborid OÜ). See on lisanud projekti mitte ainult diagnostikaplatvormide tehnilise ekspertiisi, aga ka üldist arusaama, kuidas toimib argipäevas molekulaardiagnostikateenuse arendamine, rakendamine ja osutamine.

**3. Baasteaduslikud uuringud** on jätkunud kogu projekti vältel eesmärgiga tuvastada uusi reproduktiivfüsioloogiat, viljatuse ja rasedustüsistustega seotud geneetilisi riskitegureid. See on toimunud käsikäes uute baasteaduslike meetodite juurutamisega (nagu teise põlvkonna sekveneerimine), et kasutada neid potentsiaalsete uute biomarkerite leidmisel. Baasteaduslikud uuringud annavad aluse järgmistele siirdemeditsiinilistele projektidele.

### **Milline on projekti laiem mõjus?**

Projekt „Happy Pregnancy” on loonud toimiva siirdemeditsiini mudeli, millel võiks olla ka pikas perspektiivis laiem mõju meditsiinisüsteemis. Tänu sünergiale ja tihedale koostööle toimub igapäevane andmesiire kliinilisest meditsiinist baasteadusesse ja vastupidi – projekti tegevus on toonud kliinilisse meditsiini lisandväärtust ning laiem arstide ja meditsiinipersonali kaasamine teadustegevusse innustanud jätkuvat teadustegevuse praktika juurutamist kliinilises meditsiinis. Oluline on, et oleme arendanud projektis välja sellise patsientide kaasamise, andmete ja bioproovide logistilise mudeli, mille puhul ei ole patsiendi käsitus häiritud ega nõua lisavisiite. See mudel on juba leidnud järgimist ka teistes kliinilistes uuringutes.

Projekti raames oleme pidanud oluliseks suurendada ühiste ettevõtmiste kaudu kohalikku ja rahvusvahelist nähtavust reproduktiivbiomeditsiini valdkonnas. Iga-

aastased (2013–2015) „Happy Pregnancy” töötoad on olnud erilised, sest eesmärk on olnud koondada nii baas- kui ka kliinilise teaduse esindajaid, nii naiste kui ka meeste reproduktiivmeditsiini tippteadlasi. See eksperiment õnnestus aga üle ootuste hästi. Kokku esinesid nendel foorumitel pea kõik Eesti reproduktiivmeditsiinivaldkonnaga haakuvate teemade eksperdid ning üle 20 tippteadlase välismaalt. Arvukasse kuulajaskonda kuulusid nii teadlased, arstid, tudengid ja laborispetsialistid kui ka teiste valdkondade asjatundjad. Projekti nähtavus väljapoole Eestit on aga ehitanud mitu koostöösilta Euroopa ja USA kliiniliste ja baasteadlastega nii meeste kui ka naiste reproduktiivmeditsiini valdkonnas. Kuna Eesti rahvastik on väike, nõuab mitmete kliiniliste küsimuste lahendamine laiemat rahvusvahelist võrgustiku kaasamist.

### **Täna, kolm aastat hiljem**

Sellise lühikese ajavahemiku jooksul, s.o vähem kui kolme aasta vältel on projekt saanud teoks ainult väga heale ja koostöövalmile meeskonnale, kuhu kuulub ligi sada kliinilise, akadeemilise ja erasektori töötajat. Väga suur tugi on olnud projektile kõigilt osalevatelt asutustelt: Tartu Ülikool, Tartu Ülikooli Kliinikum ja synlab Eesti OÜ. Koos juba varem kogutud valimitega on „Happy Pregnancy” meeskonna käsutuses üks Euroopa suuremaid reproduktiivbiomeditsiini valdkonna biopanku. Oma meeskonnaga usume, et projekt „Happy Pregnancy” on pannud aluse pikaajalistele ja mitmetahulistele siirdemeditsiinilistele uuringutele, millel on suur potentsiaal muuta kliinilist praktikat.

*Projekti „Happy Pregnancy” (Development of novel non-invasive biomarkers for fertility and healthy pregnancy, no. 3.2.0701.12-0047) rahastas SA Archimedes Euroopa Regionaalarengu Fondist meetme „Biotehnoloogia teadus- ja arendustegevuse toetamine” kaudu.*