

Riigi teaduspreemia arstiteaduse alal pälvisid professor Külli Kingo ja professor Sulev Kõks

Ülla Linnamägi – Eesti Arst

Riigi teadustöö aastapreemiaga arstiteaduse alal tunnustati 2016. aastal dermatoveneroloogia professorit Külli Kingot ja patofüsioloogia professorit Sulev Kõksi. Preemia toonud teadus-arendustöö teemaks oli „Krooniliste põletikuliste nahahaiguste patogenees“.

Viimase nelja aasta jooksul on professor Külli Kingo ja professor Sulev Kõksi juhitud uurimisrühm keskendunud krooniliste põletikuliste nahahaiguste geneetiliste tegurite uurimisele. Uurimisobjektiks on olnud peamiselt psoriaasi, vitiliigo ja atoopilise dermatiidi tekkemehhanismid, viimasel aastal on lisandunud mädavillilise psoriaasi patofüsioloogia.

Professor Külli Kingo panus krooniliste põletikuliste nahahaiguste uurimises seisneb uuringutest tulenevate teadmiste kliinilises rakendamises. K. Kingo on senise teadlaskarjääri jooksul avaldanud 90 teaduspublikatsiooni.

Professor Sulev Kõks on produktiivne teadlane, kes senise teadlaskarjääri jooksul on avaldanud 207 teaduspublikatsiooni, aastas ilmub tal keskmiselt 15 artiklit. Suure osa tema teadusväljundist moodustavad tööd nahahaiguste patogeneesist. S. Kõksi panus Eestis krooniliste nahahaiguste uurimise arengusse seisneb geneetiliste meetodite juurutamises.

Krooniliste põletikuliste nahahaiguste uurimine on arstiteaduslikult oluline teema, sest tegemist on laialt levinud kliiniliste probleemidega, millel puudub tõhus ravi. K. Kingo ja S. Kõksi töö tulemused on andnud olulist teavet nimetatud krooniliste nahahaiguste patogeneesi mõistmiseks. Mitmetel uurimistulemustel on praktiline väljund kliinilises töös ja seepärast on nende vastu ka rahvusvaheline huvi. Kuna prof Kingol ja prof Kõksil on nahahaiguste patogeneesi uurimise kohta oskusteavet, on nad kaasatud

mitmetesse rahvusvahelistesse konsortsiuimiteesse (Vitigen, Psorigene, Eraspen).

Oma teadustööga on K. Kingo ja S. Kõks loonud mitu uutset käsitlust ja arusaamist nahas toimuvate protsesside regulatsiooni kohta ning pannud aluse uute diagnoosimis- ja ravimeetodite väljatöötamisele. Alljärgnevalt on detailsemalt kirjeldatud teadusteemasid, millega nende töörühmad on tegelenud.

Psoriaasi geneetilised mehhanismid

Eesti psoriaasihaigete hulgas korraldatud uuringus tuvastati uusi geneetilisi variante ja leiti psoriaasi patofüsioloogiaga seotud seni kirjeldamata geene nagu PRO2268 ja ATG16L1. Näiteks avas ATG16L1 psoriaasi patogeneesi jaoks täiesti uue lehekülje, sest see näitab seost autofaagiaga ja endoplasmaatilise retiikulumi stressiga. Need rakulise kahjustuse mehhanismid ei aita selgitada mitte ainult psoriaasi kulgu, vaid näitavad ka psoriaasiga kaasnevate eri haiguste tekkemehhanisme. See on geen, millega on seotud nii Crohni tõbi kui ka psoriaatiline artriit. Leidis kinnitust ammune oletus, et nende kahe haiguse puhul on tegemist ühise ning jagatud patogeneetilise mehhanismiga.

Psoriaasi kogu genoomi uuringud ja metaanalüüs

Kui uurimisrühma varasemates töödes uuriti psoriaasihaigete geneetilist eelsoodumust seoses II klassi tsüstokiinidega, siis viimase nelja aasta uuringud on muutunud märksa detailsemaks ning koostöös eri rahvusvaheliste keskustega on saanud võimalikuks mitmed kogu genoomi uuringud. Nende tulemustena leiti, et psoriaasi patogeneesis on olulisel kohal kaasasündinud immuunvastuse aktivatsioon, mis tingib naharakkude kiirenenud jagunemise ja



Ülla Linnamägi

ebaküpsete naharakkude vohamise. Lisaks leiti uus geneetiline piirkond, mis on seotud psoriaatilise artriidiga.

Psoriaasi biomarkerite analüüs

Biomarkerite määramine võimaldab kliinilises töös senisest täpsemalt hinnata haiguse kulgu ning teha raviotsuseid. Biomarkerite kaardistamine aitab leida haiguse kulgu ennustavaid geene ja nende geenide mustreid. Töörühm tegi kindlaks psoriaasikahjustusega nahas aktiveerunud geneetilise võrgustiku. Lisaks leiti, et psoriaasahaigete näiliselt kahjustumata nahas esineb teistsugune geneetiline muster, mistõttu esineb psoriaasahaigel ka väliselt terves nahas põletikuline reaktsioon. See on protsess, kus osalevad teised molekulid kui siis, kui haigusprotsess nahas on aktiivses faasis, ning selle olemasolu muudab ka väliselt terve naha vastuvõtlikumaks välistele haigust aktiveerivatele teguritele. Sellise põletikulise reaktsiooni mahasurumine peaks olema eesmärgiks uute ravistrateegiatega väljatöötamisel. Ühe võimaliku märklauana leiti interleukiin 36 gamma- (IL36G) tsütokiin. Uurimuste tulemused on olnud naha diagnostiliste plaastrite väljatöötamise aluseks.

Vitiliigo ehk laikpigmentituse patogeneesi uuringud

Vitiliigo puhul on tegemist autoimmuunsest melanotsüütide hävingust tingitud haigusega, mille patogenees ei ole praeguseni selge. Töös leiti dopamiini ja melanokortiini ainevahetuse defektid vitiliigohaigetel, kirjeldati neuroendokriinsüsteemi rolli melanotsüütide hävingus ja seega haiguse tekkes.

Pustuloosse ehk mädavillilise psoriaasi patogeneesi uuringud

Lisaks ülalnimetatud nahahaigustele on töörühma uuringud olnud seotud pustuloosse psoriaasi uuringutega. Rahvusvahelise koostöö raames tuvastati geeni CARD14 variatsioonid kui olulised selle haiguse tekke riskitegurid. Muu hulgas toodi välja, et mädavillilise psoriaasi tekkes on oluline roll geenil IL36RN.

Atoopilise dermatiidi mehhanismide uurimine

Atoopilise dermatiidi uuringuid tehakse peamiselt rahvusvahelise koostöö raames nii Venemaa, Saksamaa kui ka Austria teadlastega. Praeguseks on kirjeldatud atoopilise dermatiidi esinemise seoseid TLR2 (Tolli-laadne retseptor 2) ja TLR4 (Tolli-laadne retseptor 4) variatsioonidega. Seniste uuringute tulemused kinnitavad kaasasündinud immuunsuse rolli atoopilise dermatiidi kujunemisel. Lisaks on Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudi RNA-bioloogia töörühmaga uuritud mikroRNA-de, väikeste mittekodeerivate geeniekspressiooni kontrollivate RNAde rolli atoopilise dermatiidi tekkemehhanismis ja nende kasutust geeniteraapias.

Nahakoe kasvatamine ja naha analoogide tootmise tehnoloogia väljaarendamine

Kvaliteetse ja funktsionaalse nahaanalooogi loomine on ülimalt oluline suure ulatusega põletuste ja krooniliste haavade ravis, kus tõhusaimaks ravimeetodiks on sageli naha siirdamine. Kuna tänapäeval puuduvad piisavalt efektiivsed võimalused nahadefektide katmiseks, on selle valdkonna arendamine väga nõutud ja vajalik. Töörühma eesmärk on välja arendada sobiv maatriks naharakkude kasvu soodustamiseks ja paljundamiseks, testida saadud nahaanalooogi funktsionaalselt ja toksikoloogiliselt, seejärel transplanteerida see katseloomadele. Praeguses tööetapis katsetatakse erinevaid võimalusi 3D-kultuuride konstrueerimiseks, kasvatamiseks ja säilitamiseks. Koostöö toimub Tartu Ülikooli füüsika instituudi ja Helsingi Ülikooli biomeditsiini instituudiga.

Prof Külli Kingo ja prof Sulev Kõksi panus valdkonna arengusse rahvusvaheliselt on oluliselt mõjutanud arusaamist nahahaiguste patogeneesist, seda kaasasündinud immuunsuse olulisuse kindlakstegemise eest. Olles muutnud nahahaiguste diagnostika paradigmat, on sellel oluline väljund ka kliinilises töös.

2016. aasta riikliku teaduspreemia laureaatidele esitas küsimusi Eesti Arsti peatoimetaja Ülla Linnamägi.

Millised on teie arvates võimalused siirdemeditsiini uuringute tulemuste kiiremaks jõudmiseks kliinilisse praktikasse?

Sulev Kõks: Objektiivsed võimalused siirdemeditsiini uuringute tulemuste kiiremaks jõudmiseks kliinilisse praktikasse on väga head. Kõige suuremaks takistuseks on pigem otsustajate mugavus muutustega mitte kaasa minna.

Millal ja miks otsustasite jääda akadeemilisse teadusmaailma?

Sulev Kõks: Pärast ülikooli lõpetamist. Juba tudengina olin saanud teaduse tegemise kogemuse, seepärast ei olnud otsustamine väga keeruline.

Külli Kingo: Kuna ülikooli lõpetamise järel läksin residentuuri ja siis tööle TÜ Kliinikumi, siis ei kujutanud ettegi, et praktiline kliiniline meditsiin ja akadeemiline teadusmaailm saaksid eksisteerida eraldi.

Mis peaks motiveerima noort teadustööga tegelema?

Sulev Kõks: Teaduse tegemine on väga huvitav, teadus on rutiinivaba ning areneb väga kiiresti. Arvan, et kõige tugevam motiveerija peakski olema võimalus saada osa tormilisest arengust ja sellele kaasa aidata. Teadus sobib inimesele, kes tahab ajaga kaasas käia ja uueneda.

Külli Kingo: Jah, olen nõus, eks ikka motiveerib tahtmine midagi muuta, soov mitte elada rutiinis.

Kuidas suudate ühitada teadustöö, õppetöö, haldustöö ning finantseerimisallikate otsingud? Milline osa tööst võtab kõige rohkem aega?

Sulev Kõks: Ma arvan, et suudan neid ühitada päris hästi, need on lihtsalt ühe töö eri aspektid. Teadustööga käib isenesestmõistetavana kaasas administreerimine ning raha hankimine.

Külli Kingo: Väga raske on öelda, millise osa võtab teadustöö, haldustöö, õppetöö ja kliiniline töö. Päevas on 24 tundi ja üks nad siis sinna mahuvad. Jah, mu tööpäev tõesti ei alga kell 8.00 ega lõpe kell 16.00. Mulle meeldivad kõik minu töö osad, sealhulgas kindlasti ka õppetöö.



Külli Kingo



Sulev Kõks

Mis oleks teie jaoks kõige suurem lahenemist vajav tervishoiuprobleem?

Sulev Kõks: Erinevad degeneratiivsed haigused, vananemisega kaasnevad muutused.

Külli Kingo: Kui räägime haigustest, siis kroonilised põletikulised haigused, millel on ju seos ka vananemisega.

Mida veel tahaks lisada?

Sulev Kõks: Teadus aitab kaasa parema maailma loomisele. Loomes uut teadmist, uusi oskusi, uusi tehnoloogiaid. Teadus on arengu vedur. Heal tasemel teadus muudab riigi edasiviivaks ja annab võimaluse transformeerida majanduse suuremat lisandväärtust tootvaks. See on küll pikk ja keeruline tee, kuid teist teed ei ole.