

Uus teadusdoktor Merli Saare

8. juunil 2016 kaitses Merli Saare arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Endomeetriumi ja endometrioosikollete molekulaarse profiili iseloomustamine“ (*Molecular profiling of endometriotic lesions and endometria of endometriosis patients*).

Töö juhendajad olid prof Helle Karro TÜ kliinilise meditsiini instituudi naistekliinikust, prof Andres Salumets TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudist ja TÜ kliinilise meditsiini instituudi naistekliinikust ning vanemteadur Maire Peters TÜ kliinilise meditsiini instituudi naistekliinikust. Oponent oli prof Martin Götte Münsteri Ülikoolist.

Endometrioos on günekoloogiline haigus, mida iseloomustab emaka limaskestast ehk endomeetriumi kasvamine kolletena väljaspool emakaõõnt. Vaatamata uuringutele ei ole selge, miks endometrioosikolde moodustuvad ja millised on molekulaarsed muutused, mis haiguse kujunemisele kaasa aitavad. Seetõttu on baasteaduslikud uuringud, mis aitaksid leida haigust põhjustavaid molekulaarseid muutusi nii endometrioosikolletes kui ka endomeetriumis, väga olulised.

Endometrioosi tekkemehhanismide väljaselgitamist on hõlbustanud mikrokiibi- ja sekveneerimistehnoloogia kiire areng, mis võimaldab korruga saada suure hulga bioloogiliselt olulist infot ning kirjeldada molekulaarseid muutusi endometrioosikolletes ja endomeetriumis. Nii on leitud, et sarnaselt kasvajatega on ka endometrioosikoldeid moodustavates rakkudes toimunud somaatilised DNA koopiaarvu muutused, samuti on endometrioosi kujunemisega seostatud muutusi lühikeste mittekodeerivate mikro-RNA (miRNA) molekulide ekspressioonis,



mis omakorda mõjutab valke kodeerivate geenide avaldumist. Hiljutised uuringud on välja toonud ka DNA metülatsioonimustrite muutuste võimaliku rolli endometrioosi tekkes. Varasemad endometrioosiuuringud on jõudnud vastukäivate tulemusteni.

Töö eesmärk oli tuvastada võimalikud endometrioosi kujunemist põhjustavad genoomsed muutused nii endometrioosikolletes kui ka endomeetriumis, kasutades selleks mikrokiipidel ning süvasekveneerimisel põhinevaid tehnoloogilisi võimalusi.

Töö tulemuste põhjal võib järeldada, et endometrioosiga naiste endometrioosikolletes ja endomeetriumis ei ole toimunud kasvajatele iseloomulikke suuremahulisi somaatilisi DNA koopiaarvu muutusi, mis võiksid olla seotud endometrioosi kujunemisega. Samuti ei leitud erinevusi endomeetriumi DNA metülatsioonimustris endometrioosiga ja endometrioosita naistel ning

seetõttu võib oletada, et endomeetriumi epigeneetilistel muutustel ei ole haiguse kujunemises peamine roll. Küll aga leiti, et menstruaaltsükli jooksul toimuvad endomeetriumi DNA metülatsioonimustris olulised muutused, mida tuleb haigusseoseliste markerite otsimisel kindlasti arvestada.

Endometrioosi miRNA-de uuringu töö välja uuringuplaani olulisuse ja näitas, et haigusele iseloomulike miRNA-tasemete muutuste tuvastamiseks tuleb arvesse võtta iga koetüübi normaalset miRNA profiili ning vältida endomeetriumi võrdlemist endometrioosikoldega, mis sisaldab suurel määral kude, millel ta paikneb, ja vaid vähesel hulgal endomeetriumi spetsiifilisi rakke. Seega, kasutades endometrioosikollete uurimisel laparoskoopia käigus saadud bioptaate, ei ole ümbritseva terve koe mõjude tõttu võimalik määrata kolletele iseloomulikku miRNA-de mustrit. Siiski tuvastati töö tulemusel viis miRNA-d (miR-34c, miR-449a, miR-200a, miR-200b ja miR-141), mille ekspressioon on kolde rakkudes tunduvalt suurem võrreldes kollet ümbritseva terve koega ning mis peegeldasid eelkõige endomeetriumi pärineva epiteelirakkude olemasolu kolletes. Kuna histoloogilise uuringu käigus ei suudeta alati endometrioosikoldeid koldelaadsetest kudedest eristada, pakkusime välja parimat tundlikkust ja spetsiifilisust näidanud kolme miRNA kombinatsioonil (miR-449a, miR-200a, miR-200b) põhineva molekulaarse testi, mille abil tuvastada endometrioosikoldeid ja kinnitada endometrioosi diagnoos. See endometrioosikolde molekulaarne test võiks olla hea alternatiiv praegu kasutuses olevale histoloogilisele uuringule.