

Uus teadusdoktor Kalevi Nõupuu

AUTOSOOM-RETSESSIIVNE STARGARDTI TÕBI: FENOTÜÜBILINE HETEROGEENSUS JA GENOTÜÜBI-FENOTÜÜBI SEOS

14. juunil 2017 kaitses Kalev Nõupuu arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Autosoom-retsessiivne Stargardt'i tõbi: fenotüübiline heterogeensus ja genotüübi-fenotüübi seosed“ (*Autosomal-recessive Stargardt disease: phenotypic heterogeneity and genotype-phenotype associations*). Väitekirja juhendajad olid Kuldar Kaljurand Tartu Ülikoolist ja professor Rando Allikmets Columbia Ülikoolist (USA). Oponeeris dotsent Bart Peter Leroy Genti Ülikoolist (Belgia).

Stargardt'i tõbi (STGD1) on kõige sagedasem pärilik võrkkesta kollatähni düstroofia, mis põhjustab nägemise progresseeruvat halvenemist sageli juba lapseast. Haigust põhjustavad *ABCA4* geeni mutatsioonid, mille tulemusena ladestuvad võrkkesta toksilised jääkproduktid, põhjustades fotoretseptorite kadu. Praeguseks on *ABCA4* geenis teada üle 1000 haigus-tekkelise mutatsiooni, mille tõttu on haiguse kliiniline pilt (fenotüüp) väga mitmekesine.

Uurimistöõ peamised eesmärgid olid STGD1-puhuste võrkkesta struktuurimuutuste analüüs ning võimalike seoste leidmine haiguse fenotüüpide ja (*ABCA4*) mutatsioonide vahel.

Doktoritöös leiti, et vastupidi senisele arusaamale esineb haiguse varases faasis noortel STGD1-haigetel

lisaks fotoretseptorite kihi õhenemisele välise piirimembraani oluline paksenemine võrreldes kontrollrühmaga. Tõenäoliselt iseloomustab piirimembraani paksenemine võrkkesta gliiarakkude mööduvat hüpertroofiat, olles STGD1 varajane kliiniline marker. Sellel markeril võib olla kliiniline tähendus haiguse varases staadiumis.

Teiseks analüüsiti STGD1 korral harva esinevat fenotüüpi, mida nimetatakse *fovea* kavitatsiooniks. Tegemist on fokaalse kollatähni tsentris paiknevate fotoretseptorite kaoga, mille tulemusena tekib võrkkesta väliskihtidesse struktuurne tühik. Võrkkesta kuvamisuringute analüüsil näidati uurimuse tulemusel, kuidas fenotüüp dünaamiliselt kujuneb ja kaob, ning selle baasil määratleti haiguse arengustaadiumid. Vastupidi põhilisele senisele arusaamale, et STGD1 puhul esineb primaarselt võrkkesta pigmentepiteelirakkude kõhetumine, näidati selle töö kuvamisuringute tulemusel, et *fovea* kavitatsiooni korral toimub esmaselt just fotoretseptorite kadu, millele järgneb võrkkesta pigmentepiteelirakkude atroofia. Ühtlasi leiti genotüübi-fenotüübi analüüsil, et STGD1-haigetel esineb statistiliselt tugev seos *ABCA4* geenis paikneva p. G1961E mutatsiooni ja *fovea* kavitatsiooni vahel.



Doktoritöö kolmanda tulemusena näidati, et STGD1 võib fenotüübilt sarnaneda võrkkesta toksiliste muutusega, mille on põhjustanud hüdroksüklorokviin (Plaquenil®). Tekkib nn *fovea*'t säilitava fenotüübi variant, mille tulemusena on kollatähni terava nägemise punktis võrkkest suhteliselt hästi säilinud ning isikud on selle avastamise hetkel enamasti sümptomiteta.

Fenotüüpide detailne iseloomustamine, muutuste hindamine ja genotüübi-fenotüübi seoste kirjeldamine võiks potentsiaalset paremini aidata planeerida ja analüüsida ravimi, geeniteraapia ja tüvirakuteraapia uuringuid ning nende tulemusi STGD1 kontekstis.