

# Uus teadusdoktor Uku Haljasorg

## TSENTRAALSE TOLERANTSUSE EEST VASTUTAVAD TRANSKRIPTSIOONILISED PROTSESSID TÜUMUSES

29. augustil 2017 kaitses Uku Haljasorg arstiteaduse filosoofia-doktori väitekirja „Tsentraalse tolerantsuse eest vastutavad transkriptsioonilised protsessid tüümuses“ (*Transcriptional mechanisms in thymic central tolerance*). Töö juhendajad olid professor Pärt Peterson ja Martti Laan Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris Jakob Abramson Weizmanni teadusinstituudist.

Immuunsüsteemi üks alustala on T-rakkude võime eristada haigustekitajatest pärinevaid lühikesi valgujuppe ehk peptiide kehaomastest. Selle eristusvõime tagab immuuntolerantsuse mehhanism, mis jaguneb tolerantsust tekitava keskkonna põhjal kaheks: tsentraalseks ja perifeerseks tolerantsuseks. Üheks tsentraalse tolerantsuse tekkepaigaks on tüümus, kus arenevad välja T-rakud. T-rakud on immuunrakud, mis peavad vahet tegema neil peptiididel, mida toodab keha, ja neil, mis pärinevad võõrorganismidest. Kehaomastest peptiididest peab küps T-rakk reageerimata mööda minema, samas kui patogeenist pärinevatele peptiididele peab reageerima. Tahes-tahtmata tekib tüümuses aga T-rakke, mis peavad nn omasid peptiide võõrasteks ja võiksid ringlusesse jõudes põhjustada autoimmuunsust. Selliste rakkude kõrvaldamise eest vastutavad tüümuse säsis asuvad epiteelirakud, mis n-õ näitavad küpsevatele T-rakkudele, millised peptiidid neid kehas ees ootavad – olgu siis tegu ainult kopsus, maksas või silmas kasutatava koespetsiifilise geeni pealt kodeeritava valgu peptiidiga. Kui küpsev T-rakk peab talle esitletavat peptiidi – näiteks

juppi insuliinist – võõraks, siis see rakk suunatakse apoptoosi või areneb temast hoopis T-raku alatüüp, mis hakkab immuunvastust maha suruma just insuliini suhtes.

Üheks valgukuks, mis vastutab tüümuse säsi epiteelirakkudes koespetsiifiliste valkude geenide aktiveerimise eest, on transkriptsioonifaktor – autoimmuunsuse regulaator (Aire). Aire valgu funktsioneerimist takistavate mutatsioonide puhul väljuvad tüümusest T-rakud, mis ei tea, millised valgud on nn omad ja millised võõrad, ning Aire-mutatsiooniga patsientidel tekivad mitmeid elundeid mõjutavad autoimmuunsed haigused (sh sageli ka diabeet).

Töös keskenduti tüümuse epiteelis tsentraalse tolerantsuse ja seega immuunsüsteemi terviklikku toimimist mõjutavate geenide regulatsiooni ja funktsiooni uurimisele. Esimeses osas uuriti, kuidas reguleeritakse Aire-geeni avaldumist immuunsüsteemis. Imetajate genoomis tuvastasime geenidevahelise ala, ilma milleta ei ole Aire avaldumine tüümuses võimalik. Hiirtel, kelle genoomis see piirkond puudus, tekkisid tüümuse säsi epiteeli rakkudes samasugused funktsionaalsed kõrvalekalded nagu hiirtel, kellel puudub Aire-geen.

Töö teises osas uuriti tiinusega kaasnevaid muudatusi tüümuse epiteelis. Tüümuse omapäraks on see, et organismi vananedes see elund kahaneb. Ka imetajate tiinuse ajal tõmbub tüümus ajutiselt kokku, kuid pärast järglase sündi taastub oma varasemas suuruses. Selgus, et tiinuse ajal muutub tüümuses olevate epiteelirakkude arv ja geenide avaldumine sedavõrd, et



väheneb ka tüümuse epiteeli võime meelitada tüümusesse T-rakkude eellasrakke ning nende arengut suunata.

Käesoleva töö viimane osa keskendus transkriptsioonifaktorile – interferooni regulaatorfaktor 4-le (Irf4). Varasemast on teada, et Irf4 on mitmete kehas ringlevate immuunrakkude funktsioneerimiseks kriitilise tähtsusega valk, kuid senini ei olnud teada, mis roll on sellel faktoril tüümuse epiteelis. Leidsime, et sarnaselt Airega on Irf4 tüümuses vajalik T-rakulise tolerantsuse väljakujunemiseks.

Tüümuses avalduvate transkriptsioonifaktorite uurimine aitab paremini mõista immuunsüsteemi haigusi, kus nn oma ja võõra eristamine on häiritud, nagu autoimmuunhaigused ning iseeneslikud raseduse katkemised. Pikemas perspektiivis võiks käesolevas töös saadud tulemused aidata kaasa tüümuse suurust ja funktsiooni manipuleerida lubavate ravimeetodite arendamisele.