

TÜ arstiteaduskonna aastapäeva konverentsi kokkuvõte

Reile Juhanson – Eesti Arst

2017. aasta TÜ arstiteaduskonna aastapäeva ürituste teise konverentsipäeva alapealkiri oli „Teadus terviseks! Riiklike preemiatega tunnustatud uuringud“, kus ettekannetes tutvustasid oma tegevust teadlased, kes on viimastel aastatel saanud Eesti Vabariigi teaduspreemia arstiteaduse alal. Alljärgnevalt on esitatud osa ettekannete lühikokkuvõtteid.

Professor Irja Lutsar TÜ bio- ja siirde-mediitsiini instituudi mikrobioloogia osakonnast tegi ettekande infektsioonidest halvenenud immuunsusega inimestel, keskendudes lastele ning HIV-positiivsetele inimestele. Ta esitas küsimuse, missugune peaks olema mikroobivastaste ainete optimaalne manustamine nõrgenenud immuunsüsteemiga lastel. Lastel on tsütokroomide aktiivsus suurem ehk ravimeid metaboliseeritakse kiiremini, seetõttu on vaja manustada suuremaid antibiootikumide

annuseid. Järelikult on tsütokroomensüümidel oluline roll ravimite metaboliseerimisel maksas. Samas on ained, mis erituvad neerude kaudu, lastel pikema toimega kui täiskasvanutel.

Teine murerühm peale laste on HIV-positiivsed isikud. HIVi esinemissagedus Eestis on Ida-Euroopa riikidest suurim, hoolimata praegusest esmashaigestumise vähenemise tendentsist. Eriliseks probleemiks Eestis on see, et nendel haigetel on kujunenud resistentsus antiretroviirusravimite suhtes.

Innar Tõru TÜ kliinilise meditsiini instituudi psühhiaatriklinikut tutvustas koos Eduard Maroniga tehtud tööd paanikahäirete neurobioloogilistest alustest. Paanikahäirete all mõeldakse korduvaid ootamatuid paanikahoogusid ja hirmu nende taastekkimise ees. Sageli kaasneb agorafobia ning tugev ärevus, hirm ja rahutus situat-

sioonides, kus enamik inimesi neid ei tunneks. Hood tekivad ettenägematutes olukordades ja järsku ning kestavad lühikest aega. Paanikahäiret esineb 3–5%-l rahvastikust, sporaadilisi hooge kogeb elu jooksul umbes 20% inimestest. Sageli on häire kroonilise kuluga, 20%-l juhtudest viib psühhosotsiaalse invaliidistumiseni.

Paanikahäiretega on seotud paljud ajustruktuurid, nende hulgas hipokampus, amügdala, võõtkäär, saaresagar jt. Leitud on ka morfoloogilisi muutusi, kuid need on ebaspetsiifilised.

Paanikahäirete etioloogia ei ole selge. Uuringu eesmärk oli selgitada välja häire tekkepõhjus ning selleks kasutati provokatsioonitesti koletsüstokiniiniga (CCK4). CCK4 indutseeris südameklõppimist, higistamist, värisemist, kuumahoogusid, hingamisraskust, õhupuudust, lämbumistunnet, pearinglust, iiveldust ehk siis just nimelt paanikahoo sümptomeid. Sümptomid saavutasid maksimumi 60 sekundit pärast CCK4 manustamist. CCK4 indutseeris paanika sümptomeid nii tervetel kui ka haigetel, kuid haiged olid selle mõjule tundlikumad. Tekib küsimus, miks peaks paanikahoogusid tehiskult esile kutsuma. See annab võimaluse uurida paanikahoo ajal toimuvaid füsioloogilisi fenomene, ajuaktiivsust ning võimaldab sooritada farmakoloogilisi eksperimentaalseid sekkumisi. Edasi vajab täpsustamist erinevate neurokeemiliste süsteemide spetsiifiline roll, süsteemide soospetsiifilisus ning eesmärk on leida ka usaldusväärseid biomarkereid ravitulemuse prognoosimiseks.



Vaade auditooriumile

Kai Kisand TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudi biomeditsiini osakonnast tegi ettekande pärilike autoimmuunsete sündroomide informatiivsest väärtusest. 7–10% rahvastikust põeb mõnda autoimmuunset haigust ning on olemas 146 monogeenset haigust, millega kaasnevad autoimmuunsed fenomenid. Ettekandja tutvustas kaht mudelhaigust: tsentraalset tolerantsuse puudulikkust ja tsütokiinide signaaliülekanne häiret. Mõlema puhul tekib krooniline kandidoos ja autoimmuunsus.

Tsentraalse tolerantsuse häire, näiteks autoimmuunse polüendokriinse sündroomi 1 ehk APS1 puhul on tütümuses AIRE (ingl *autoimmune regulator*) puudulikkus. Lapseas tekib hüpoparatreoidism, neeru- ja pealiste puudulikkus, kandidoos, võib lisanduda ka teisi autoimmuunseid fenomene, näiteks I tüüpi diabeet. Defekt paikneb tütümuses ning iseloomulik on autoantikehade suur tiiter juba esimesel eluaastal. IL-17F ja IL-22 vastased autoantikehad korreleeruvad kroonilise kandidoosi esinemisega, kuid kas need kutsuvad esile ka haiguse? Küsimusele vastust otsides rakendati orofarüంగాalse kandidoosi mudelit AIRE-defitsiitsetel hiirtel. Neid hiiri *Candidaga* nakatades nad ei haigestunud. Seega ei suurene hiirtel antikehade sisaldus kunagi sama tasemeni mis inimestel ning seen ei hakka kasvama. Kui kasutati inimestelt eraldatud antikehi ja viidi läbi sama katse, ei haigestunud hiired küll kandidoosi, kuid seen püsis suuõõne limaskestadel kauem ehk IL-22-vastased antikehad soodustasid seene kasvu. Lisaks võib leida selle haiguse korral autoantikehi interferoonide vastu. Uuringus leiti, et nendel patsientidel esineb I tüüpi diabeeti vähem, seega kaitsevad interferoonivastased antikehad haiguse eest.

Tsütokiinide signaaliülekanne häire STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*) geeni mutatsiooni korral võib tekkida mükobakterioos ja viirusinfekt-



Akadeemilise loengu pidanud professor Markku Kaste, akadeemik Toomas Asser ja meditsiini valdkonna dekaan professor Margus Lember

sioonid, kuid ka autoimmuunne türeoidiit või kandidoos.

Interferooniga stimuleerimine põhjustab kauapüsiva pSTAT1 defosforüülimise, sellega võib kaasneda raske kandidoos, I tüüpi diabeet, autoimmuunne türeoidiit ehk need haigused on seotud 1. klassi interferoonidega. Tekkis küsimus, kas interferooniraja stimuleerimine toob kaasa rakkudes epigeneetilised muutused, mis läbi geenide promotoraalad on avatumad. Leiti, et patsientidel on 68 erinevalt rikastatud geenipiirkonda, mis põhjustavad suurenenud vastuse interferoonidele. Neil ei hakata tootma Th17, sest diferentseerumine on puudulik ja seega on seenevastane kaitse halvenenud ning seetõttu võib tekkida kandidoos.

Monogeenseid autoimmuunseid haigusi leitakse tänu tehniliste võimaluste paranemisele üha rohkem ja seeläbi saame ka üha rohkem teadmisi immuuntolerantsist ning selle häirumisest.

Professor Jaan Eha TÜ kliinilise meditsiini instituudi südamekliinikust ning professor Mihkel Zilmer bio- ja siirdemeditiini instituudi biokeemia osakonnast rääkisid arteriaalse süsteemi prognostiliste muutuste funktsionaalsest, bioke-

milisest ja metaboolmisest tuvastamisest kliinilises praktikas. Sellel eesmärgil uuritakse arterite funktsiooni ning biokeemilisi näitajaid ja metaboolset profiili, et teha kindlaks, mis toimub veresoonte talitluse ja ehituse muutuste väga varastes etappides, ehk uuritakse subkliinilist elundikahjustust. Eesmärk on arterite funktsiooni ja struktuuri profileerimise kombineerimine biokeemilisi-kliiniliste markeritega. Lisaks tavamarkeritele analüüsitakse paljusid uudseid põletiku, oksüdatiivse stressi, metaboolse sündroomi, kaltsiumi ainevahetuse jt markereid.

Priit Kampus lisas subkliinilise põletiku ja varajase elundikahjustuse teemal, et alates 2004. aastast on teada, et mõõtes C-reaktiivset valku kõrgtundlikul meetodil ning kui selle väärtus on üle 1 mg/l, siis tähendab see, et tegemist on subkliinilise elundikahjustusega. Aastal 2005 ilmnis uuringute käigus, et beetablokaatorid ei vähenda kardiovaskulaarset riski, sest ei langeta tsentraalset, vaid ainult perifeerset vererõhku. Metoprolool ja atenolool ei ole enam tollest ajast alates vererõhu ravis soovituslikud.

Jaak Kals lisas, et endoteeli düsfunktsioon on ateroskleroosi esmane ilming. Haigetel ei suuda

kahjustunud endoteel toota piisavalt lämmastikoksiidi (NO) võrreldes tervete inimeste kahjustumata endoteeliga ning selle avalduseks on häire vasodilatatsioon. Uuriti ka oksüdatiivset stressi ja leiti, et see toob kaasa arterite jäigastumise. Väikesete arterite jäikus on prognostilise väärtusega, olles seotud suurema kardiovaskulaarse ja üldsuremusega.

Traditsioonilised kliinilised lipiidide ainevahetust hindavad biomärkeid ning seerumi atsüülkarnitiinid, fosfatidüülkoliinid ja lüsofosfatidüülkoliinid võivad tulevikus kasutust leida uudsete kardiovaskulaarse riski näitajatena. Kokkuvõttena võis selle ettekande põhjal teha järelduse, et haiguste tunnetamise ja tuvastamise piire on suudetud nihutada varasemaks.

Professor Vallo Tillmann TÜ kliinilise meditsiini instituudi lastekliinikust andis ülevaate DIABIMMUNE („*Pathogenesis of type 1 diabetes – testing the hygiene hypothesis*“) uuringust, mis käsitles hügieeni hüpoteesi 1. tüüpi diabeedi tekkes. See diabeedivorm moodustab kõigist diabeedi juhtudest 5–10% ning selle



Kliinilise meditsiini instituudi juhataja professor Joel Starkopf ettekandeid kuulamas

täpne tekkepõhjus ei ole teada. Maailmas haigestumine pidevalt suureneb, eriti nooremas vanuserühmas ning selle selgitamiseks on välja pakutud hügieenihüpotees. Tänapäeval on lastel kokkupuude mikroobidega vähenenud ja immuunsüsteemi areng lapseas häirub.

Uuringus DIABIMMUNE uuritigi Eesti, Soome ja Karjala lapsi, kokku sõeluuriti 9000 vastsündinut, kellel

määrati HLA II klassi geenid. Eestis leiti geneetiliseks riskiks 15,7%, Karjalas 17%, Soomes 23%. Lapsi uuriti vanuses 3, 6, 9, 12, 18, 24 ja 36 kuud, mil tehti läbivaatus, võeti vereproovid, iga kuu tehti roojaanalüüs, täideti päevikut dieedi, ravimite ja haigestumiste kohta, lisaks võeti proovid rinnapiimast, kodutolmust ja joogiveest. Kokku oli Eestis üle 5500 uuringuviisi.

Uuringus DIABIMMUNE leiti, et imiku soole mikroflooral on roll I tüüpi diabeedi arengus. Kuigi liigispetsiifiliste tüvede hulk lastel erines suuresti, oli see ühel isikul suhteliselt stabiilne. Autoantikehade ilmumise ja haiguse avaldumise vahelisel perioodil vähenes mikrobioomi mitmekesisus. Soolestiku erinevate mikroobiliikide arv suurenes lapse vanuse kasvades, maksimaalne oli see 3. eluaastaks ja erines suuresti uuritavate vahel. Mitmekesisus vähenes lastel, kellel arenes välja diabeet. Teises uuringus vaadati neid samu soolestikuproove, lapsi jälgiti 2 aasta jooksul. Leiti, et mikrobioomi lipopolüsahhariidide immunogeensus mõjutab autoimmuunsuse väljakujunemist, kusjuures vanus ja riik, kus elati, olid peamised tegurid, mis määrasid soole mikrobioomi. Soome ja Eesti lastel oli *Bacteroides*'e sisaldus suurem, Vene lastel oli rohkem *Actinobacteria* liiki. On teada, et *Bacteroides*'e bakterid on oluliselt laisemad immuunstimulaatorid ja erinevalt *E. coli*'st ei suuda nad ära hoida diabeedi teket hiirudelites. Nimelt on lipopolüsahhariidid mikroobi pinnal just need ained, mis mõjutavad diabeedi teket. Uuringud annavad lootust, et soole mikrofloorat mõjutades võib haiguse avaldumist vähemalt edasi lükata.

Kokkuvõtvalt saab selleaastaste arstiteaduskonna päevade kohta öelda, et tegemist oli väga esindusliku Eesti arstiteadlaste paraadiga, millega anti osaline läbilõige Tartu ülikoolis tehtavast teadustööst arstiteaduse alal.

Eesti Vabariigi teaduspreemia arstiteaduse alal antakse välja igal aastal eelmise nelja aasta jooksul valminud ja avaldatud parima teadustöö eest. Alates 2010. aastast on välja antud järgmised preemiad:

2010. a: Irja Lutsar „Infektsioonide käsitus omandatud immuunpuudulikkusega isikutel“

2011. a: Eduard Maron „Paanikahäire teket ja kulgu mõjutavad neurobioloogilised tegurid“

2012. a: Kai Kisand „Kandidoosi uued tekkemehhanismid“

2013. a: Jaan Eha, Mihkel Zilmer „Südame- ja veresoonkonna siirdemeditsiinilised uuringud“

2014. a: Aleksandr Žarkovski „Aju plastilisuse regulatsiooni molekulaarsed mehhanismid“

2015. a: Vallo Tillmann „Diabeedi teket ja arengut mõjutavad tegurid“

2016. a: Sulev Kõks ja Külli Kingo „Krooniliste põletikuliste nahahaiuste patogeenes“

2017. a: Tambet Teesalu „Kullerpeptiidide väljatöötamine sihtmärgistatud vähiraviks“