

Uus teadusdoktor Alar Aab

ÜLEVAADE ASTMA JA ATOOPILISE DERMATIIDI MOLEKULAARSETEST MEHHAANISMIDEST

12. detsembril 2017 kaitses Alar Aab arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Ülevaade astma ja atoopilise dermatiidi molekulaarsetest mehhanismidest“ (*Insights into molecular mechanisms of asthma and atopic dermatitis*). Väitekirja juhendajad olid vanemteadur Ana Rebane Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist, professor Mübessel Akdis Zürichi Ülikooli allergia- ja astmauringute instituudist ning professor Külli Kingo Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi nahakliinikust. Väitekirja oponentideks olid professor James E. Gern Wisconsini ülikoolist.

Viimase 50–60 aasta jooksul on kiiresti suurenenud atoopilise dermatiidi ja astma esinemissagedus nii maailmas tervikuna kui ka viimastel aastatel Ida-Euroopas, sh Eestis. Nende haiguste leviku mõistatamatu kiiruse tõttu kutsutakse seda protsessi naljatamisi allergiliseks pandeemiaks. Vaatamata vaieldamatule edule nende haiguste uurimisel viimastel aastakümnetel, ei saada tegelikult siiani piisavalt aru, miks immuunsüsteem, mis on valmis väga täpselt ja kiiresti reageerima välistele ohtlikele haigustekitajatele, eksib täielikult oma sihtmärkides nende kahe haiguse korral.

Doktoriväitekirjas on keskendutud kahe olulise teema uurimisele nende haiguste molekulaarsete mehhanismide mõistmiseks. Astma kontekstis uuriti inimese rinoviirust, mis põhjustab 70% viiruslikest eluohtlikest astmahoogude ägenemistest. Sama nakkus avaldub mitteastmaatilistel inimestel nn tavalise nohuna. Uurimuses näidati

esimest korda, et rinoviirused võivad nakatada immuunsüsteemi rakke – B-rakke – ja kutsuda esile nende aktiveerumise. See nähtus vajab edaspidist uurimist, et selgitada, kas aktiveerumise käigus muutuvad B-rakud IgE tüübiks, mille esinemine on iseloomulik astma ägenemisele ja mis seletaks rinoviiruse osa ägeda põletiku esilekutsumises. Uuringuga näidati, et kõigist erinevatest epiteelkoe rakkudest nakatavad rinoviirused eelistatult rips-epiteelrakke. See seletab nakatunud rakkude vähesuse ja samas just ripsrakud eritavad paljusid põletikke soodustavaid molekule viirusnakkuste korral.

Teiseks uuriti mikroRNA-de osa atoopilise dermatiidi põletikulistes protsessides. Põhiliseks uurimisobjektiks oli mikroRNA-146a, mille ekspressioon on atoopilise dermatiidi patsientide keratinotsüütides suurenenud. Töös näidati, et mikroRNA-146a inhibeerib gamma-interferooni indutseeritavaid ja atoopilisele dermatiidile iseloomulikke molekule nagu interleukiin-8, CCL5 (*C-Chemocin ligand*), CCL8 ja ubikviitiin-D, mille ekspressiooni aktivatsioon sõltub tuumafaktor (NF, ingl *nuclear factor*) kapa-B signaalirajast. Arvestades, et nii gammainterferooni kui ka tuumafaktor kapa-B raja aktiveerumine on iseloomulik kroonilisele atoopilisele dermatiidile, näitasid uurimustöö tulemused, et mikroRNA-146a on atoopilise dermatiidi haigete nahas põletikuvastase toimega ja seetõttu võiks olla potentsiaalselt kasutatav ka krooniliste põletikuliste protsesside raviks.



Kokkuvõtteks võib öelda, et doktoritöös on käsitletud mitmeid astma ja atoopilise dermatiidiga seotud molekulaarseid protsesse. Seeläbi paranes ülevaade nende haigustega seotud teguritest, kuid see, mis viib iga konkreetse patsiendi puhul haiguse tekkeni, jääb ebaselgeks. Samuti ei ole olemas ühtset raviskeemi, mis ühtviisi hästi mõjuks kõigile haigetele. Eelkõige on ebapiisavate teadmiste põhjuseks nende haiguste suur heterogeensus, mis väljendub kliinilise pildi mitmekesisuses. Neil haigustel on alamtüübid, mida reguleerivad eri molekulaarsed mehhanismid, mis mõjutavad erineval määral ja viisil immuunvastuste individuaalset kujunemist. Edaspidisteks eesmärkideks on saada rohkem selgust atoopilise dermatiidi ja astma molekulaarsete põhjuste kohta, et leida biomarkereid, mis aitaksid rühmitada patsiente ning parandada ravi ja mõista ka keskkonnategurite mõju, et osata paremini neid haigusi vältida.