

Uus teadusdoktor Rudolf Bichele

TUUMORI NEKROOSIFAKTORI PEREKOND JA AIRE TÜUMUSE DIFERENTSEERUMISE JA *CANDIDA ALBICANS*'I VASTASE KAITSE RISTTEEL

20. novembril 2018 kaitses Rudolf Bichele arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „TNF perekond ja AIRE tüümuse diferentseerumise ja *Candida albicans*-vastase kaitse ristteedel“ (*TNF superfamily and AIRE at the crossroads of thymic differentiation and host protection against Candida albicans infection*). Väitekirja juhendajad olid vanemteadur Martti Laan Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist, professor Pärt Peterson Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning vanemteadur Kai Kisand Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris professor Graham Anderson Ühendkuningriigi Birminghami ülikooli immunoloogia ja immunoteraapia instituudist.

T-rakkude koordineeritud küpsemine tüümuses on üks kesketest moodustest, millega hoitakse ära autoimmuunsust. Seal õpetatakse lümfotsüütidele vahet tegema kehaomastel ja võõrastel antigeenidel. Seda protsessi kontrollivad suuresti tüümuse säsi epiteelirakud, mis esitavad arenevatele T-rakkudele suurt hulka koespetsiifilisi antigeene, millest paljude ekspressiooni

kontrollib autoimmuunregulaatori (AIRE) geen.

AIRE puudulikkus põhjustab inimestel APECEDd (*Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy*), haigust, mida iseloomustavad krooniline kandidoos, autoimmuunrõnnakud sisenõrenäärmete vastu ja autoantikehad, mis neutraliseerivad mitmeid põletikulisi tsütokiine. Tüümuse säsi epiteelirakud ekspresseerivad AIREt ja seega suudavad täismahus koordineerida T-rakkude diferentseerumist ainult teatud küpsusastmes, mistõttu on tarvis uurida nende rakkude talitlust, AIRE ekspressiooni kontrollivaid mehhanisme ja erinevate APECED aspektide rolli haiguse sümptomaatika väljakujunemises.

Väitekirjas on kirjeldatud olulisemaid tüümuse epiteelirakkude küpsemist suunavaid transkriptsioonilisi mehhanisme ning uuritud lähemalt signaalradu, mis kontrollivad AIRE aktivatsiooni. Selgus, et signaaliedastus läbi NF- κ B retseptori aktivaatori (RANK – *receptor activator of NF- κ B*) aktiveerib vahetult AIRE ekspressiooni läbi kanoonilise NF- κ B raja ning ning et AIRE mängib



olulist rolli tüümuse säsi epiteelirakkude küpsemise lõpus. Tüümuse säsi epiteelirakud muunduvad küpsedes keratiniseerunud Hassalli kehadeks.

Samuti hinnati osa APECED-patsientidel leiduvate autoantikehadade võimet esile kutsuda kandidoosi. Leiti, et neutraliseerivad autoantikehad interleukiin-22 vastu võivad potentsiaalselt olla *Candida albicans*'i infektsiooni eelsoodumusteguriks. Kokkuvõttes avardab väitekirja meie teadmisi võttemehhanismidest, mis reguleerivad erinevaid protsesse tüümuses ja on keskse tähtsusega immuuntolerantsuse väljakujunemiseks.