

Uus teadusdoktor Karit Reinson

UUED DIAGNOOSIMEETODID KAASASÜNDINUD AINEVAHETUSHAIGUSTE VARAJASEKS AVASTAMISEKS EESTIS

18. detsembril 2018 kaitses Karit Reinson arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Uued diagnoosimeetodid kaasasündinud ainevahetushaiguste varajaseks avastamiseks Eestis“ (*New diagnostic methods for early detection of inborn errors of metabolism in Estonia*). Töö juhendaja oli professor Katrin Õunap TÜ kliinilise meditsiini instituudi geneetikakeskusest. Oponeeris professor Kari Pulkki Turu ülikooli haiglast Soomes.

Pärilikud ainevahetushaigused on organismi biokeemilise tasakaalu häired, mida põhjustavad monogeensed geenimutatsioonid. Kuigi tegemist on kaasasündinud haigustega, puuduvad enamikul lastest sünnihetkel sümptomid, sest need ilmnevad hiljem. Pärilikud ainevahetushaigused on sageli pöördumatud ning lühendavad eluiga. Sestap muutub järjest olulisemaks pärilike ainevahetushaiguste varajane diagnoosimine, et tagada pere asjakohane nõustamine, sünnieelne diagnostika ning võimaluse korral ka ravi.

Sellest ajendatuna on vastsündinute sõeltestimise programmid pidevas muutumises, et tuvastada tõhusamalt ravitavaid pärilikke ainevahetushaigusi sümptomiteta

perioodil. Kahjuks pole aga kõik kaasasündinud pärilikud ainevahetushaigused nii nagu mitokondriaalsed haigused sõeltestitavad ning molekulaarselt kinnitatud diagnoosini on vahel väga keeruline jõuda, kuna kliinilised probleemid ja nende algusaeg on äärmiselt varieeruvad ka sama pere liikmete seas. Samas on üksikutes teadustöodes hakatud osal patsientidel diagnoosi leidmiseks rakendama kogu eksoomi sekveneerimist, mis kliinilises töös on kasutust leidnud väga vähe.

Doktoritöö käigus töötati välja Eesti jaoks sobivaim vastsündinute laiendatud sõeltestimise meetod. Testi rakendati 54 899 vastsündinul, kellest 29-l tuvastati pärilik ainevahetushaigus. Seega on uuritavate haiguste esinemissagedus Eestis 1 : 1893. Enim diagnoositi kaasasündinud omandatud B₁₂-vitamiini puudulikkust, mille esinemissagedus on 1 : 2959.

Doktoritöö teisest osast järeldub, et kliinilises töös on kogu eksoomi sekveneerimine lapseas alanud mitokondriaalse haiguse kahtlusega patsientidel efektiivne: 28-st 17-l tuvastati haigusseoselised geenimutatsioonid, seega on saagis väga suur: 61%. Ka töötati välja ning võeti kasutusele mitokondriaalse DNA



analüüsi meetod standardsel kogu eksoomi sekveneerimisel.

Töö teist osa ilmestavad kolm haigusjuhu kirjeldust. Neist esimeses on käsitletud esimest korda patsiente, kellel esinevad liitheterosügootsena mutatsioonid CACNA1A geenis. Teises kirjeldati esimest korda uustekkest mutatsiooni SLC25A4 geenis, mis põhjustab kolmanda, eelnevatest selgelt eristuva kliinilise fenotüübi. Kolmandas tutvustati patsiente uustekkese mutatsiooniga NDUF81 geenis, mis põhjustab varieeruvat kliinilist fenotüüpi, kuid sagedasemad sümptomid on histiotsütoidne kardiomiopaatia ja kaasasündinud sideroblastne aneemia.