

Uus teadusdoktor Mari-Anne Vals

N-GLÜKOSÜÜLIMISE KAASASÜNDINUD HAIGUSED EESTIS

25. märtsil 2019 kaitses Mari-Anne Vals arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Kaasasündinud N-glükosüülimise haigused Eestis“ (*Congenital N-glycosylation disorders in Estonia*). Väitekirja juhendaja oli professor Katrin Õunap TÜ kliinilise meditsiini instituudist. Oponeeris Erik A. Eklund, eksperimentaalse pediaatria dotsent, Lundi Ülikooli loodusteaduste valdkonnast.

Glükosüülimise kaasasündinud haigused moodustavad kiiresti areneva ainevahetushaiguste rühma ning on põhjustatud valkude ja lipiididega seotud glükaanide häirunud sünteesist. PMM2-CDG (*phosphomannomutase 2- congenital disorder of glycosylation*, fosfomanomutaas-2 glükosüülimise kaasasündinud haigus) on kõige sagedasem N-glükosüülimise haigus. Glükosüülimise kaasasündinud haiguste sümptomid on mittespetsiifilised ja hulgisüsteemsed. Nende haiguste sõeluuringu valikmeetod on seerumi transferriini isoelektriline fokuseerimine (IEF).

Uuringu eesmärk oli juurutada Eestis glükosüülimise kaasasündinud haiguste diagnoosimiseks transferriini IEF ja hinnata kolme aasta jooksul N-glükosüülimise haiguste esinemist Eesti patsientide hulgas. Kuuel patsiendil 1230-st osutus glükosüülimise kaasasündinud haiguste sõeluuringu tulemus

positiivseks ning seda kinnitas ka molekulaarne uuring.

Väitekirjas on näidatud, et kõige sagedasem glükosüülimise kaasasündinud haigus Eestis on PMM2-CDG, mida diagnoositi neljal patsiendil kahest perekonnast. Ühe pere lastel väljendus haigus kerge neuroloogilise haigusvormina, mille korral oli aga kognitiivne areng normaalne. Seda esineb PMM2-CDG patsientide hulgas harva. Eesti PMM2-CDG patsientidel oli kõige sagedasem variant PMM2 geenis p.Val131Met.

Teiseks on doktoriväitekirjas esitatud tulemused PMM2-CDG eeldatava sageduse kohta, kasutades Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu andmeid. Leiti viis erinevat PMM2 heterosügootset mutatsiooni. Kõige sagedasem geenivariant on p.Arg141His kandlussagedusega 1 juhtum 224 kohta. p.Val131Met kandlussagedus on 1/449. PMM2-CDG eeldatav sagedus Eestis on 1/77 000.

Kolmandaks on kirjeldatud patsienti glükosüülimise kaasasündinud haiguse SLC35A2-CDG alatüübiga ning võrreldud tema fenotüüpi ja genotüüpi varem kirjeldatud 14 patsiendi kliiniliste andmetega. Patsientidele on iseloomulik mittespetsiifiline neuroloogiline haigus üldise arengu hilistumise, lihashüpotoonia, epileptiliste



hoogude ning epileptilise entsefalopaatiaga, düsmorfseid tunnused ja lühike kasv. Lisaks võib transferriini IEF olla ka valenegatiivne.

Doktoritöös on samuti käsitletud uue, seni kirjeldamata glükosüülimise kaasasündinud haiguse alatüübiga ning multisüsteemsete kliiniliste sümptomitega patsienti, kelle haiguse põhjus on tõenäoliselt homosügootne muutus STX5 geenis.

Uuring näitas, et Eesti patsientide puhul on transferriini IEF tulemuslik meetod glükosüülimise kaasasündinud haiguste diagnostikas. Sõeluuringu rakendamine võimaldas lisada uusi kliinilisi ja epidemioloogilisi andmeid teadaolevate ning samuti glükosüülimise uue kaasasündinud haiguse alatüübi kohta.