

# Uus teadusdoktor Hardo Lilleväli

## HÜPERFENÜÜLALANINEEMIA JA SEOTUD NEUROFÜSIOLOOGILISED HÄIRED

12. mail 2020 kaitses Hardo Lilleväli neuroteaduste filosoofiadoktori väitekirja „Hüperfenüülalanineemias ja seotud neurofüsioloogilised häired“ (*Hyperphenylalaninaemias and neurophysiological disorders associated with the condition*). Väitekirja juhendajad olid professor Katrin Õunap Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskusest ning vanemteadur Kersti Lilleväli Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast. Väitekirja oponent oli professor Johannes Zschocke Innsbrucki Meditsiiniülikooli inimese geneetika osakonnast.

Fenüülketonuuria on ainevahetushaigus, mille puhul on fenüülalaniini hüdroksülaasi (PAH) puudulikkuse tõttu häiritud toiduvalgust saadava aminohappe fenüülalaniini lagundamine. Fenüülalaniini suur sisaldus ja kõrvalsaadused põhjustavad nii vaimseid kui ka füüsilisi kõrvalkaldeid. Need on välditavad, kui patsiendile määratakse varakult valguvaene dieet ravi koos fenüülalaniinivaba aminohapete asendusseguga. Seetõttu on haiguse kiire avastamine äärmiselt oluline. Fenüülketonuuria sagedus Eestis on 1 juhtum 6700 sünni kohta.

Vastsündinuid on fenüülketonuuria suhtes Eestis sõeluuritud alates 1993. aastast.

Doktoritöö tulemusel leiti Eestis 17 PAH geeni patogeenset varianti. Eesti 94 fenüülketonuuria patsiendi seas on geneetiline homogeensus suur: 80,4% kõigist haigusega alleelidest on variandiga p.Arg408Trp. Suur homogeensus kajastub ka fenotüübis: 87%-l on klassikaline fenüülketonuuria, mille korral fenüülalaniini taluvus on madal. Paljude Eesti fenüülketonuuria patsientide suguvõsa pärineb Lõuna- ja Kagu-Eestist, rahvusrühmade seas ei erine fenüülketonuuria sagedus ega alleelne jaotus.

Eesti fenüülketonuuria patsientide dieetravi on jälgitav vereanalüüside kaudu, mille vastused talletatakse TÜ Kliinikumi laboriinfosüsteemis. Enamasti suudavad fenüülketonuuria patsientide pered hoida lapsel fenüülalaniini taset ettenähtud piires varases lapseas, kuid algkoolis on juba üle poolte patsientide analüüside mediaanväärtus soovituslikust suurem. Murdeas olukord veidi paraneb ja jääb sarnaseks ka täiskasvanutel. Ka teistes riikides on sama tendents.

Fenüülalaniini lagundamise häired võivad tuleneda ka PAH



kofaktori tetrahüdriopteriini (BH4) puudulikkusest. BH4 häired on fenüülketonuuriaast palju haruldasemad, enamasti raske kuluga ja keerulisemad ravida. Eestis sündis 1991. aastal BH4 taastamise häirega dihüdropüridiini puudulikkusega laps, kuid seni ei olnud õnnestunud tsütogeneetiliselt ega Sangeri sekveneerimisega leida haiguse molekulaarset põhjust. Lahenduse viis genoomi sekveneerimine, mis võimaldas leida dihüdropüridiini ensüümi tootvat geeni katkestava 9,1 Mb suuruse inversiooni. Teadaolevalt pole seni genoomis nii suurt haigusseoselist struktuurset varianti leitud.