

Ülevaade premakulaarse membraani olemusest ja patogeneesist

Kuldar Kaljurand – Tartu Ülikooli silmakliinik

Premakulaarne (kollatähnesine) membraan on haigusseisund, mille käigus tekib võrkkesta sisepinnale sidekoeline moodustis, mis tekitab võrkkesta pinna kortsumise. See omakorda põhjustab nägemise hägustumist ja nägemisteravuse halvenemist. Primaarne premakulaarne membraan avaldub enamasti vanemas eas ja on üks levinumaid vitreoretinaalseid haigusi (enam kui 30 miljoni haigusjuhuga ainuüksi USA-s) üldlevimusega 4–11%. Siiani on membraani kirurgiline eemaldamine olnud ainus ravimoodus. Haiguse täpsed molekulaarsed alused ei ole teada.

Kirjanduse põhjal on teada, et primaarne premakulaarne membraan koosneb kahest komponendist: ekstratsellulaarsest maatriksist ja rakkudest, mis pärinevad nii võrkkestalt kui ka väljastpoolt võrkkesta, nt müofibroblastid, fibroblastid, Mülleri gliiarakud ja hüalotsüüdid (klaaskeha rakud). Hüalotsüüdid ja müofibroblastid on premakulaarse membraani kaks kõige levinumat rakutüüpi. Premakulaarse membraani vahetus läheduses paikneb tavaliselt mittekontraktilne homogeenne rakukiht, nn premakulaarne proliferatsioon, mis sisaldab Mülleri gliiarakke, kuid mitte müofibroblaste.

Üldlevinud hüpoteesi kohaselt tekib premakulaarne membraan pärast klaaskeha võrkkestalt irdumist võrkkesta pinnale jäänud hüalotsüütide proliferatsiooni ja müofibroblastideks diferentseerumise tagajärjel. Arvatakse, et lisaks võivad membraanile migreeruda vereringest ka monotsüüdid ning võrkkestast gliiarakud. α -silelihaste aktiini (α -SMA) kontraktilse aktiivsuse toimel müofibroblastid kontraheruvad, põhjustades membraani

TÜ kliinilise meditsiini instituudi teadusprojektide konkursil sai rahastuse silmakliiniku projekt

Kliinilise meditsiini instituudi (KMI) baasfinantseerimise vahenditest rahastatakse igal aastal konkursi korras üht kolm aastat vältavat teadusprojekti mahus 40 000 eurot aastas. Tänavu laekus instituudi teadlastelt konkursile kokku 10 projekti. Projektide hindamisel arvestatakse nende uudsust ja teaduslikku taset, tähtsust KMI jaoks, projektis osalevate teadlaste taset ja doktorantide haaratust, projekti teostatavust ja taotluse vastavust nõuetele. Sel aastal osutus võitjaks silmakliiniku juhataja dots Kuldar Kaljuranna projekt „Silma kollatähni esise (premakulaarse) membraani tekkega seotud terapeutilised märklaud“, mida ta on siinjuures ka lähemalt tutvustanud.

kokkutõmbumise. Tõsisema haiguse korral tirib membraan võrkkesta kortsu või sikutab endaga kaasa, mõjutades ka fotoretseptorite kihti, nägemine muutub uduseks ja kujutised moonduvad. Kahjustub tsentraalne nägemine, oluliselt kahaneb lugemisvõime. Ülalkirjeldatud viisil membraani tekkimise toetuseks räägivad rakumarkerite kolokalisatsiooni uuringud, samuti hüalotsüütide võime muutuda müofibroblastideks rakukultuuris.

Ehkki premakulaarse membraani rakuline koosseis on üldjoontes teada, pole siiani tehtud põhjaliku-

maid uuringuid rakkude heterogeensuse ja päritolu kohta. Samuti puuduvad andmed rakuspetsiifiliste ekspressioonimustrite/transkriptsioonivõrgustike kohta, mis võimaldaksid aru saada, kuidas need haigusprotsessi suunavad ja mõjutavad. Neid mehhanisme teades on võimalik välja töötada ravimeid, millega võrkkesta pinnal patoloogilist sidekoestumist pärssida.

Uuritav materjal

Uuringusse kaasatakse maksimaalselt 65 primaarse premakulaarse membraani diagnoosiga patsienti. Kõik sekundaarsed premakulaarsed membraanid (võrkkesta irdumise, diabeetilise retinopaatia, võrkkesta veenitromboosi, uveidi või trauma tagajärjel) on uuringust väljaarvamise kriteeriumite nimekirjas. Uuringusse ei kaasata ka varem mis tahes põhjusel vitreoretinaalse löikuse läbinud silmi. Uuritav materjal saadakse patsientidelt premakulaarse membraani korralise kirurgilise eemaldamise löikuse käigus. Membraani ja klaaskeha eemaldamiseks kasutatakse vitrektoomiat ning eemaldatud klaaskeha rakud ja membraanid, mis ongi operatsiooni käigus eemaldatav materjal, kogutakse ning säilitatakse sügavkülmutult kuni nende kasutamiseni.

Projekti eesmärgid ja oodatavad tulemused

Projektil on kaks peamist eesmärki:

- 1) iseloomustada haiguse arengus olulisi rakke – müofibroblaste ja nende alampopulatsioone;
- 2) teha kindlaks geeniregulatsiooni võrgustikud, mis on vajalikud müofibroblastide diferentseerumisel eellasrakkudest.

MITMESUGUST

Nende eesmärkide saavutamiseks teostame haiguse arengus oluliste rakkude transkriptomii- ja klasteranalüüsi üksikraku tasemel ning seejärel uurime hüalotsüütide/gliiarakkude muundumist müofibroblastideks, kasutades trajektooranalüüsi. Järgnevalt selgitame välja sidekoestumisel olulised regulaatorsed moodulid ja rakkudevahelise kommunikatsiooni võrgustikud. Regulaatorsete moodulite valideerimine (andmeanalüüsi põhjal eeldatavalt oluliste transkriptsioonifaktorite funktsionaalne iseloomustamine) võimaldab välja selgitada nende tähtsuse.

Nagu mainitud, on praegu premakulaarse membraani tekkega seotud nägemise hägustumise ja nägemisteravuse halvenemise ravi üksnes kirurgiline. Premakulaarsest membraanist tingitud nägemiskahjustus võib vaatamata kirurgilise ravi tõhususele olla vähemalt osaliselt pöördumatu. Seepärast oleks oluliseks edasiminekuks võimalus farmakoloogiliseks sekkumiseks veel enne, kui pöördumatu võrkkestakahjustus on tekkinud.

Üksnes sidekoestumise peenemehhanismide tundmine aitab edaspidi aru saada, kuidas ja milliseid ravimimärklaudasid kasutades oleks

võimalik haiguse arengusse sekkuda. Rakendades ülalkirjeldatud uuenduslikku metoodikat, saab paremini jälile haiguse arengus oluliste rakkude, müofibroblastide, transkriptsioonivõrgustike regulatsiooni häirumisele ning seeläbi leida potentsiaalseid haiguse tagasipööramist võimaldavaid terapeutilisi märklaudu ning tulevikus leida viisi seni rahuldamata ravivajaduse täitmiseks. Uurimistöo on kavas läbi viia ajavahemikul septembrist 2020 kuni juulini 2023.

Uuringu- ja koostöömeeskonda kuuluvad Tarmo Tiido, Tiit Örd, Martti Laan, Kalev Nõupuu, Kuldar Kaljurand.