

# Uus teadusdoktor Epp Kaleviste

## GENEETILISED VARIATSIOONID MÕISTMAKS *STAT1/STAT3* SIGNAALIRAJA TSÜTOKIINIDE ROLLI IMMUUNKAITSES NING -PATOLOGIAS

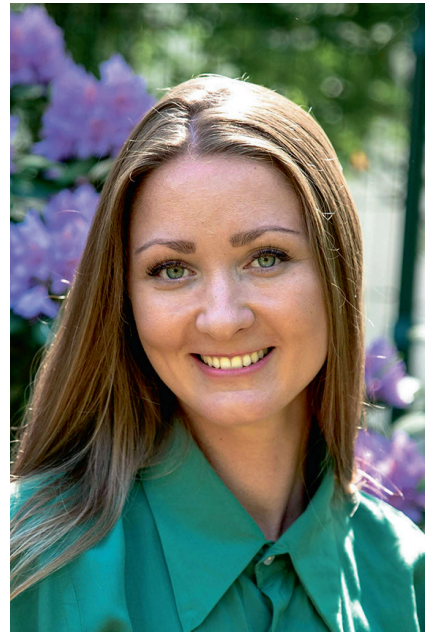
27. augustil 2020 kaitses Epp Kaleviste arstiteaduse filosoofia-doktori väitekirja „Geneetilised variatsioonid mõistmaks *STAT1/STAT3* signaaliraja tsütokiinide rolli immuunkaitstes ning -patoloogias“ (*Genetic variants revealing the role of *STAT1/STAT3* signaling cytokines in immune protection and pathology*). Töö juhendajad olid rakulise immunoloogia juhtivateadur Kai Kisand Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist, molekulaarimmunoloogia professor Pärt Peterson Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning epi- ja farmakogenoomika juhtivateadur Lili Milani Tartu Ülikooli genoomika instituudist. Oponeeris professor Tadej Avcin Ljubljana Ülikooli arstiteaduskonnast.

Tsütokiinid on tähtsad molekulid rakkude omavahelises suhtlemises. Nende uurimine on aidanud leida tõhusaid ravivõimalusi erinevate autoimmuunhaiguste jaoks. Uurimistöös keskenduti kahele pärilikule haigusele. Üks haigustest on põhjustatud patogeensetest variantidest geenis *STAT1* ning teine geenis *AIRE*. Mõlema geenidefekti tulemusel tekkinud sündroomile on

iseloomulik kroonilise kandidoosi esinemine koos erinevate tsütokiinide funktsioonihäiretega ning autoimmuunsus.

*STAT1* geeni patogeenne variant põhjustab kroonilist mukokutaanset kandidoosi. *STAT1* on tegur, mis osaleb tsütokiinide rakusisestes signaaliülekanalades. Uuritud *STAT1* geeni variandid on erilised selle poolest, et vigaselt geenilt kodeeritud valk on tugevama funktsiooniga kui normaalselt. Töö tulemused näitasid, et seetõttu on viirusevastaste tsütokiinide ehk interferoonide toime patsientide rakkudele võimendunud ning see võib olla põhjuseks, miks neil esineb rohkem autoimmuunseid haigusi. Lisaks on *STAT1* patogeense variandiga rakkudes kahjustunud *STAT3* teguri töö, mis on vajalik seeninfektsioonivastaseks kaitseks.

Doktoritöös uuriti interleukiin-27 (*IL-27*) geeni *missense*-varianti, mis on seotud kaitsega 1. tüüpi diabeedi eest. *Missense*-variandiga geenilt pärit *IL-27* oli vähenenud aktiivsusega ning põhjustas madalamat *STAT1* märklaugeenide ekspressiooni võrreldes muutuseta variandiga.



*AIRE* geeni patogeensete variantide tagajärjel tekib autoimmuunse polüendokrinopaatia sündroom, mida iseloomustavad autoantikehad erinevate tsütokiinide vastu. *IL-22* on *STAT3* faktori kaudu toimiv tsütokiin, mis on oluline patogeennidevastases kaitstes. Töös leiti, et autoantikehade põhjustatud *IL-22* puudus võib põhjustada barjääri-funktsiooni häireid patsientide suu limaskestas. Monogeensete haiguste unikaalsed tunnused võimaldavad uurida tsütokiinide mehhanisme inimese immuunsüsteemis.