

Eero Vasar: koroonaviirus tõi esile meie ühiskonna nõrkused

Uus koroonaviirus tõi esile meie ühiskonna nõrkused. Tasub õppida teiste riikide kogemusest ning hoiduda enesekiitmisest, leiab Tartu Ülikooli professor akadeemik Eero Vasar Med24 toimetajale Madis Filippovile antud intervjuus.

Saite koos Mario Plaasi, Mari-Anne Philippsi ja Liina Haringuga riigi teaduspree-mia arstiteaduse alal tööde tsükli „Siirdeuringud neuro-psühhiaatrias: geneetiliselt muundatud katseloomadest skisofreeniaspektri häireteni inimestel” eest. Mis teemadest teie töö koosneb?

Teadustöös on esindatud nii alus- kui ka kliinilise meditsiini lähenemine. Kindlasti on selle protsessi juures olnud palju rohkem inimesi, kui praegu nimetada jõuab. Algas see sellest, kui leidsime vajaduse uurida kassilõhna toimet närilistel ehk loomulikku ärevust põhjustavat stiimulit. Näiteks reageerivad ka valged laborirotid, kes on loomulikult keskkonnast pikalt eemal olnud, kassilõhnale ärevuskäitumisega. Otsisime ärevuskäitumisega seotud mehhanisme. Teatavasti on nii inimeste kui loomade aju sügavuses mandelkeha, mis juhib emotsioone ning on seotud hirmu ja ärevusega. Me uurisime geeniekspressiooni. Selle juures oli väga oluline professor Sulev Kõksi panus. Leidsime mõned huvitavad geenid. Üks on LSAMP ehk limbilise süsteemiga seotud membraani valk ja teine on wolframiini (WFS1) valk.

Töö esimene osa (neid on viimasel ajal vedanud Mari-Anne Philips) on seotud LSAMPi ja teiste IgLON-i perekonna valkudega, mis aitavad luua närvisüsteemis struktuuri, hoida rakkudevahelisi kontakte, aidata kaasa arengule. Teisalt on näidatud, et need valgud on seotud ka mitmete kasvajate



Eero Vasar

Foto: Scanpix / Sille Annuk

arenguga. IgLON-i perekonna viiest valgust valisime LSAMPi kõrvale neurotrimiini ja neuro-naalse kasvuregulaatori 1 (Negr1). Katsed algasid aju-uuringutest, kuna meie sihtmärkide puhul on tegemist eelkõige ajus avalduvate molekulidega. Need valgud on märkimisväärselt esindatud limbilises süsteemis. Nende geenide väljalülitamine limbilises süsteemis avaldab mõju käitumisele. Nad ei mõjuta vaid ajus toimuvat, vaid reguleerivad üldist süsteemset metabolismi. See on ka psühhiaatriliste haiguste puhul tähtis. Justkui on tegemist ajuhaigustega, aga neid tuleb ikkagi käsitleda kui kogu organismi haigusi, sest kogu meie organismi eksistents rajaneb kolmel India elevantil: närvisüsteem, endo-

kriinsüsteem ja immuunsüsteem. Seda põhimõtet tuleb erinevate ajuhaiguste puhul vägagi arvestada.

Viimaste aastate ülegenoomsed seoseuringud on kinnitanud, et Negr1 geen kuulub nende paarikümne molekuli hulka, mis mõjutavad üldist soodumust väga laia spektri psühhikahäirete kujunemisel: depressioon, skisofreenia, autism. Samuti oleme leidnud Negr1 ülesreguleeritust skisofreeniahaigete *postmortem* frontaalkoores ja selle geenipuudulikkusega hiirte ajus oleme tuvastanud mitmeid skisofreeniale omaseid endofenotüüpe. Oleme leidnud ajuvatsakeste laienemise ja mitmete ajuosade, eriti hipokampuse mahu vähenemist.

Veel on tähelepanuväärne, et Negr1 puudulikkusega hiirte hipo-

kampuses on parvalbumiini suhtes positiivsete lülineuronite (need on pidurdusneuronid, inimese puhul on nende avaldamiseks aju gamma-aktiivsus, mis on seotud kõrge kognitiivse aktiivsusega) arvu vähenemine. See viitab, et Negr1 on vajalik erutavate ja pärssivate neuronite suhte tasakaalustamiseks. Kaasajal liigub mõtlemisviis üha enam selles suunas, et erinevad psühhiaatrilised ja neurodegeneratiivsed haigused on seotud sellega, et tekib sügav häire erutus- ja pidurdusprotsessi tasakaalus. Kui pidurdusneuronid ära kaovad, siis suundub ülekaal erutusprotsesside suunas, mis häirib keskkonnas edukat kohanemist.

Veel on sama geenilookusega seotud asjaolu, et Negr1 geen paikneb kehakaalu fenotüüpi määravas genoomses piirkonnas. Meie metaboolmika suuna tulemuste alusel on Negr1 mõjud ainevahetusele sõltumatud kehakaalu fenotüübist. Nii et kehakaal ei muutu, aga suureneb väga oluliselt rasvade ladestumine organismis. Seega toimub Negr1 puudulikkuse korral pidurdusneuronite hävinemine ajus ja maks läheb rasva. Need uuringud on väga olulised ja näitavad selgeid seoseid, mida näeme kliinikus, et rasked psühhiaatrilised haigused on seotud metaboolsete häiretega.

Teadustöö teine osa on seotud wolframiiniga. Leidsime, et süstides Wfs1-puudulikele hiirtele glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) agonisti eksenatiidi, paranes olulisel määral nende hiirte glükoosi ainevahetus ja korrigeerus Wfs1 puudulikkusest tingitud häire insuliini väljutamises. Mario Plaas juhib noorte teadlaste gruppi, kes on uurinud teise GLP-1 agonisti liraglutidi pikaajalist toimet Wfs1-puudulikkusega rottidel.

Selgus, et selle ravimi manustamine lükkab tunduvalt edasi neid kõrvalekaldeid, mis iseloomustavad Wolframi sündroomi ilminguid rottidel: diabeet, nägemisnärv ja ajutüve atrofia. Uuringutes tuli välja, et kõigi nende kõrvalekallete arengut on võimalik GLP-1 agonistiga

pärssida. Need tulemused viitavad sellele, et GLP-1 agonist liraglutiid võib olla tõhus vahend Wolframi sündroomi sümptomite leevendamiseks. Esialgsed tulemused haiguse all kannatavate lastega on olnud lootustandvad. Muidugi ei pööra see haigust tagasi, aga tundub, et protsessi süvenemist takistab. See on selge vihje, mis suunas võiks raviarendus toimuda. Ilmselt oleks GLP-1 agonistide toime tõhusaim siis, kui neid hakata rakendada juba haiguse alguses, s.o. 5–6aastastel lastel.

Kolmas osa uurimistööst käsitleb psühhiaatriat ja kitsamalt skisofreeniaspektrihäiret. Meie Biomedikumis asuvas naaberosakonnas biokeemias on välja arendatud mitmed metaboolmika, põletikumarkerite ja immunoloogiliste markerite uurimiseks vajalikud tehnoloogiad. Võtsime 2013. aastal ühendust psühhiaatritega ja tegime koostöös professor Mihkel Zilmeriga esimese uuringu krooniliste skisofreeniahaigetega, aga samal ajal oli Liina Haring asunud koguma teadusuuringu käigus esmaspsühhooosiga patsientide andmeid, et selgusele jõuda, mis ikkagi ühe inimese haigeks teeb.

Esmaspsühhooosi puhul oleme leidnud mitmeid metaboolseid, kasvufaktorite ja immuunmarkerite kõrvalekaldeid. See kõik, mis peegeldab suurenenud põletikku ja oksüdatiivset stressi esmaspsühhooosi puhul, taandub eduka anti-psühhootilise raviga. Häirekellaks on see, et sellega kaasneb metaboolse sündroomi areng, kehakaalu kasv, insuliini sekretsioonihäireid ja insuliini suhtes tolerantsuse tekkimine. Kõik see hakkab haiguse edasises kulus väga palju otsustama. Kui vaatasime krooniliste haigete rühma, kes olid keskmiselt 20 aastat haiged olnud, siis ligi 40 protsenti neist olid prediabeedis või diabeeti haigestunud.

Põhieesmärk oli analüüsida põletiku ja metaboolsete markerite ning kasvufaktorite tasemeid patsientide vereproovides enne ja pärast

kuus kuud ning viis aastat kestnud antipsühhootilist ravi. Kui viie aasta peale minna, siis ravi positiivsed mõjud põletikule olid kadunud ja metaboolne sündroom oli veelgi süvenenud. Haigustunnused olid enamasti kontrolli all, aga puudus ravimite positiivne mõju põletiku-protsessile.

On mõned markerid, mis on meile eriti silma jäänud. Amino-happe tauriini sisaldus on esmaspsühhooosiga haigetel tuntaval määral suurenenud, aga antipsühhootilise raviga võrdsustub tema tase vaimselt tervete inimeste näitajaga. Paraku on haiguse viiendaks aastaks tauriini taseme oluline tõus jällegi tagasi. Tauriin peegeldab haiguse krooniliseks muutumist.

Teine molekul on epidermaalne kasvufaktor, mille sisaldus on jällegi esmaspsühhooosi puhul suurenenud, see väheneb antipsühhootilise ravi käigus, kuid kui haigus muutub krooniliseks, siis on ülemäärane kasv jällegi tagasi. Need mõlemad endogeensed molekulid on väga olulised oksüdatiivse stressi kontrollis, aga mõlemad interakteeruvad ka glutamaadi N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptoritega. NMDA süsteemi puudulikkust peetakse tänapäeval üheks skisofreenia kui haiguse võtmeküsimuseks.

Kui epidermaalsest kasvufaktorist veel rääkida, siis tal on mitmeid rolle. See on üks neid tegureid, mis paneb neuronaalsed tüvirakud diferentseeruma. Ta on tähtis ka epidermise regeneratsioonis. Noortel pole naha taastumisega probleemi, neil on veres epidermaalse kasvufaktori tasemed madalad ja sellepärast tulebki esmaspsühhooosi puhul selle faktori tõus eriti hästi esile. Vanematel inimestel tekivad probleemid naha pindmise kihi taastumisega ja on vaja rohkem väljutada kasvufaktorit ning me täheldamegi veres selle faktori väga olulist tõusu. Räägitakse, et skisofreenia on haigus, mis peegeldab kiirenenud vananemist, ning epidermaalne kasvufaktor ongi üks selline signaal, mis vihjab kiirenenud vananemisele.

Meil on olnud plaan hakata psühhoosihaigetel sellesama metaboolse sündroomi tekkimise tõttu uurima, millist toimet avaldavad GLP-1 agonistid, kui neid hakata koos antipsühhootilise raviga manustama. Laiem idee on omada tervikvaadet haigusele, sidudes kokku alus-, siirde- ja kliinilised uuringud.

Millised eesmärgid on veel seotud teadustööga?

Teadustöö kindlasti jätkub. Ma ei rääkinud prodromaalperioodist – periood, mis eelneb esmaspsühhoosile ja kus oleks ilmselt võimalik sekkuda. On vaja leida lähenemisi, et leida üles need noored inimesed, kelle puhul on tegemist suurenenud haigusriskiga. Neid uuringuid on juba maailmas tehtud, kus on üritatud riskirühmi identifitseerida, aga lõpuks on siin siiski veel väga palju ebaselget.

Oleme alustanud kannabinoid-süsteemi ja trüptofaani metabolismi uurimist. Trüptofaani metaboolsel rajal serotoniini ja kinureeni suunas tekivad mitmesugused molekulid. Kinureeni rajal tekivad vähemalt kolm molekuli, mida peetakse tugevateks põletikumarkeriteks: kinureeniin ise, kinureeniinhape ja kinoliinhape. Kinureeniinhape on NMDA retseptorite antagonist ja kinoliinhape on nende agonist. Neid on võimalik verest mõõta, mingil määral jõuavad nad verest ajju. Metaboolse sündroomi ja diabeedi juures on veel väga tähelepanuväärne, et NMDA retseptorid paiknevad pankrease beetarakkudel. NMDA retseptorite ülearune stimulatsioon võib viia beetarakkude hukkumiseni. Selles protsessis võivad osaleda ka kinureeniinid – kinureeniinhape kui NMDA antagonist ja kinoliinhape kui agonist. See näitabki eespool

mainitud haiguste kompleksust – haigus hõlmab organismi tervikuna.

Lugu kannabinoidsüsteemiga on veelgi laiem. Me räägime polüküllastamata oomega-3- ja oomega-6-rasvhapetest. Arahhidoonhape on seotud kahe põhilise endokannabinoidiga – anandamiidi ja 2-arahhidonoüülgütserooliga. 2-arahhidonoüülgütserool on midagi sellist, mille väga olulist tõusu näeme skisofreenia puhul viiendaks aastaks. See on kindlasti seotud ülekaalususe ja rasvumisega. Perifeersed kannabinoid-1 retseptorid on üks väga oluline sihtmärk metaboolse sündroomi ja rasvumise kontrollimiseks.

Millisena näete meditsiiniteaduse tulevikku Eestis?

Ma tahaksin uskuda, et see on helge. Inimesed tahavad progressi näha, ja kui ühiskond muutub rikkamaks, siis ma arvan, et kindlasti on võimalik meditsiiniteadusessegi rohkem raha leida. Edasi peavad arenema nii baasteadused kui ka selle otsesed rakendused inimese tervise hüvanguks. Baasteaduste kriitiline mass otsustab, millal me hakkame sellest inimese tervisele otsest kasu saama. Ilma baasteaduseta pole võimalik kliinilisi teadusi edasi arendada.

Ma arvan, et Eesti baasteadused on mitmeski valdkonnas tõsiselt edasi arenenud, aga ma ei julge arvata, et oleme saavutanud kriitilise massi, mis tagaks tugeva jätkusuutlikkuse. Meil on tõsine defitsiit 40–50aastastest meditsiiniteaduses tegutsevatest tugevatest teadlastest. On tekkinud n-ö surmaorg. Rahalised vahendid ei ole teaduses piisavad. See viib selleni, et noored inimesed lähevad ära välismaale või kaovad lihtsalt teadusest.

Riigi huvi meditsiiniteadusi toetada on ülioluline, aga meie riigis

pole meditsiiniteadused kahjuks prioriteet. See tähendab, et meil jääbki mingil hetkel mingist väga olulisest kompetentsist vajaka. Islandi teadlased avaldasid juba eelmise aasta 14. aprillil ajakirjas New England Journal of Medicine COVID-19 kohta artikli, kus oli täpselt selge, kes ja kust tuli, millise viiruse tõi, mis sellest viirusest edasi sai. Neil on terviklik pilt. Meil seda kahjuks veel ei ole.

Selge on see, et viirusetüved, mis peale tulevad, on pigem võimsama levikuga. Me oleme rahvaarvult väikesed, aga peaksime olema meditsiiniteaduses sama efektiivsed kui Island. Igati tuleb tunnustada meie arstkonda, kes on võidelnud COVID-19-ga lausa ennastunustavalt.

Kui ligi aasta kestnud pandeemia tagasi vaadata, siis mis on teie arvates olnud selle kõige olulisemad õppetunnid?

Esimene õppetund on ilmselt see, et viirus ronis meie organismi kõige haavatavamast kohast ja tõi esile meie ühiskonna nõrkused. Teine õppetund oli see, et Rootsi tee pole võitluses viirusega parim viis. Mingit karjaimmuunsust ei tekkinud. Teine laine tuli ikkagi. Itaalias Bergamos on praegu nakatumine peaaegu olematu, aga see saavutati suure ohvrite hinnaga. Tasub õppida Aasia riikide ja ka väikese Islandi kogemusest ning ei tasu enesekiitmisega liialdada. Üks õppetund on see, et viirus ei kao enam kuhugi. Viirus mängib inimkonnaga malet, kusjuures valged malendid on paraku viiruse käes. Males on võimalikud kolm lahendust: võit, viik ja kaotus. Ilmselt terendab meil ees igavese tulega viik, milleks annavad võimaluse vaktsiinid.