

Uus teadusdoktor Lille Kurvits

PARKINSONI TÕBI KUI MULTISÜSTEEMNE HAIGUS: PARKINSONI TÕVE PATSIENTIDE NAHA JA VERE KOGU TRANSKRIPTOOMI UURING

15. juunil 2021 kaitses Lille Kurvits arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Parkinsoni tõbi kui multisüsteemne haigus: Parkinsoni tõve patsientide naha ja vere kogu transkriptoomi uuring“ (*Parkinson's disease as a multisystem disorder: whole transcriptome study in Parkinson's disease patients' skin and blood*). Väitekirja juhendajad olid professor Pille Taba Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi närvikliinikust, professor Sulev Kõks Murdoch'i ülikoolist ja Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning neuroloogiateadur Anu Planken TÜ kliinilise meditsiini instituudi närvikliinikust. Oponeeris professor Christine Klein Lübecki Ülikooli neurogeneetika instituudist ja Schleswig-Holsteini Ülikoolihaiglast.

Parkinsoni tõbi (PT) on Alzheimeri tõve järel kõige levinum neurodegeneratiivne haigus, mille diagnoosimiseks ei ole usaldusväärseid biomarkereid. Sellele on iseloomulik dopaminergiliste närvirakkude hävimine kesknärvisüsteemi mustaines ja närvirakkudes patoloogilise valgu α -sünukleiini kuhjumine Lewy kehakesteks. Üle 80% PT-juhtumitest on sporaadilised ja geenide varieeruvus ei ole PT peamine põhjus.

Uurimuse eesmärk oli hinnata PT geeniekspressiooni (transkriptoomikat), et leida diagnostilisi ja prognostilisi biomarkerid. Keskaju dopaminergilistest närvirakkudest ei saa elupuhuselt proovi võtta, seetõttu on diagnostikaks oluline ligipääsetavate kudede leidmine. Üks nendest on nahk, huvipakkuv kude on ka veri, mis sisaldab palju

süsteemset infot. Et selgitada, kas PT on multisüsteemne haigus, kus on haiguspetsiifiliselt muutunud ka mitteneuronaalsed perifeersed koed, kaardistati töö käigus PT geeniekspressiooni RNA sekveneerimise abil nahas ja veres.

Nahauuringu tulemused näitasid, et 1068 muutunud ekspressiooniga geenidest üle 80% olid alla reguleeritud. Lisaks leiti, et keratinotsüütide diferentseerumine ja prolifererumine on häiritud. PT-patsientide vereproovide analüüsi tulemused näitasid ainult 25 geeniekspressiooni muutusi, mida on oluliselt vähem kui nahas. Olulisemad geeniekspressioonid, mille biomarkeri potentsiaali tasuks edasi uurida, on *PGC-1* ja *SAA1/2* nahas ning *UBE2J1* veres. Naha ja vere võrdluses ei leitud kattuvaid muutunud geeniekspressioone. See viis tulemusi võrdlema eelnevates uuringutes leitud: tehti metaanalüüs meetodist, mis võimaldab võrrelda erinevaid geeniekspressiooni töid.

Võrreldi eelnevate tööde tulemusi kolmest eri koest: kesknärvisüsteemi ajukoe mustainest (5 uurimust), ajukoorest (3 uurimust) ning verest võetud proovidest (6 uurimust). Nende tööde geeniekspressioone olulisuse alusel järjestades leiti vaid üksikuid oluliseks jäävaid geeniekspressioone: *LMO3*, mille produkt mõjutab närvikoe transkriptsioonifaktoreid, ja *RIMS3*, mis on seotud eksotsütoosiga mustainest. Ajukoorest tuvastati 43 geeniekspressiooni eesotsas proenkefaliiniga, mille produkt on endogeenne opioid. Vere metaanalüüsil leiti vaid üks



geeniekspressioon (*IL18R1*), mille produkt on tsütokiini retseptor ning mis vahendab immuunmehhanisme. Asjaolu, et geeniekspressiooni uuringutes kattub nii vähe gene, näitab koepetsiifiliste erinevuste tähtsust. Samuti mõjutab leitud heterogeensete rakupopulatsioonidega võetud kudetest iga vastava populatsiooni osakaal proovis.

Töö tulemusel selgusid geeniekspressioonid, mis näitasid kõige reprodutseeritavamaid muutusi ja vajavad täiendavaid funktsionaalseid uuringuid nende biomarkeripotentsiaali hindamiseks. Kuigi kattuvusi on vähe, ühtivad perifeersetest kudetest leitud muutused kesknärvisüsteemi muutustega, kui klassifitseerida geeniekspressioonid suurematesse funktsionaalsetesse radadesse. See viitab, et PT on multisüsteemne haigus. Perifeersete kudede uurimine on seega paljulubav meetod, mille abil leida biomarkereid haiguse varasemaks diagnoosimiseks.