

Maris Laan: viljatus on kahe inimese ühine probleem

Reproduktiivgeneetikas on väljakutseks see, et tihti ei piisa ainult ühe patsiendi uuringust, ütles aasta lõpus rahvatervise akadeemikuks valitud Tartu Ülikooli inimesegeneetika professor Maris Laan intervjuus Med24 toimetajale Madis Filippovile.

Eesti teaduste akadeemia valis detsembris uued akadeemikud ning teid nimetati rahvatervise akadeemikuks. Milline on olnud teie teekond teaduse juurde?

See ei ole mulle olnud kunagi eesmärk omaette. Ma ei mõelnud tõsiselt teadlase karjäärile veel isegi ülikoolis õppides. Tõsi, olen alati olnud uudishimulik, mulle on meeldinud lugeda ja nuputada, ülesandeid lahendada. Teadusmaailmaga on mul kokkupuude juba lapsepõlvest, sest ema töötas Eesti NSV Teaduste Akadeemia Keemia Instituudis. Seal tekkis arusaamine, mis on labor ja mida seal tehakse. Peale keskkooli ei läinud ma kohe ülikooli, sest ühelt poolt oli minu majanduslik tagala tagasihoidlik ja teiselt poolt polnud ma veel veendumusele jõudnud, mida tahan süvitsi õppida. Sain tööle keemilise ja bioloogilise füüsika instituuti keemiainseneriks, olles vaid 18aastane. Minu tööülesandeks oli valmistada Eesti haiglatele tablette, millega mõõdeti alfaamülaasi ensümaatilist aktiivsust süljes. Kuigi mul erialast haridust ei olnud, omandasin kiiresti vajalikud oskused, kuid laborandi amet tundus liiga rutiinne.

Keskkooli viimasest klassist oli kummitama jäänud geneetika kui uus suund eluteadustes. Seda otsustasingi Tartu Ülikooli õppima minna. Sisseastumiskatsed bioloogias ja keemias õnnestusid väga hästi, kuid madalam kirjandihinne jättis mind ülikooli ukse taha. Sel aastal oli bioloogia populaarne, palju oli eritingimustel sisseastujaid (medalite ja



Maris Laan

kiitustega lõpetajad) ja konkursi tihe. Õnneks toleaeagne dekaan prof Aadu Loog mõistis olukorra keerukust ja tekitas soovijatele üksjagu nn vabakuulajate kohti. Ametlikult võeti mind ülikooli vastu jaanuaris 1988 pärast esimest edukat eksamissessiooni.

Esimese kursuse lõpus läksime teiste geneetikast huvitatud üliõpilastega TÜ geneetika kateedri juhataja prof Ain Heinaru juurde sooviga osaleda teadusuuringutes. Ta viis meid peahoone kõrval asuvasse vanasse keemiahoonesse, kus mul oli võimalus alustada oma teadusteet kuulsas laboris 414. Inimese geneetika suunalist uurimistööd Eestis tollal molekulaarbioloogia tasemel laialdaselt ei tehtud. Arstiteaduskonnas tegeleti 1980ndatel prof Aavo-Valdur Mikelsaare juhtimisel küll tsütogeneetikaga ehk

kromosoomide uuringutega, kuid ühe geeni uuringud ei olnud veel levinud.

Minule on inimesekeskset uuringut alati südamelähedased olnud. Vedas, et sattusin dr Ann Kilgi juhendatavaks, kes tegeles inimese SOD1 ehk superoksiidismutaas 1 geeni molekulaarsete süvauuringutega. SOD1 ensüüm on kriitiline rakkude kaitsmisel oksüdatiivse stressi olukorras. Geen on seotud neurodegeneratiivse haiguse amülotroofse lateraalse skleroosi ja samuti Downi sündroomi sümptomaatikaga.

Viiendal kursusel proovisin leida võimalust ennast täiendada inimese geneetika suunal. Helsingi ülikool oli juba tol ajal üks Euroopa tippkeskusi meditsiinigeneetikas. Üliõpilaskorporatsiooni Indla liikmena õnnestus mul saada Savolais-Tarttolais Säätio

stipendium seal õppimiseks ja uurimistööks. Praegu võin vaid ette kujutada, kuidas toona selle fondi juht dr Antero Nedeström helistas laboreid läbi, et uurida, kas keegi on nõus võtma üht tundmatut Eesti tudengit oma laborisse.

Kevadel 1992 tuligi sõita intervjuule minu hilisema juhendaja professor Aarno Palotie juurde, kes on praegu maailmas üks tuntumaid meditsiinigeneetikuid ja personaalmeditsiini eestvedajaid. Meie labor asus Helsingi ülikooli Meilahti haiglas. Ühelt poolt tegelesime erinevate pärilike haiguste süvauuringutega, teiselt poolt oli meie labor tol ajal Põhjamaade suurim molekulaardiagnostika keskus. Kevadel 1993 tegid prof Aarno Palotie ja prof Leena Peltonen-Palotie mulle ettepaneku jääda doktorantuuri. Doktoritöö materjal valmis kolme aastaga ja juba 1996. aastal alustasin järel doktorantuuri prof Svante Pääbo juures Münchenis. Kui olin 1997. aasta jaanuaris – täpselt 25 aastat tagasi – doktoritöö ära kaitsnud ja jätkasin järel doktorantuuri, alles siis tekkis tunne, et teadlase karjäär võikski olla minu kutsumus.

Mis on need teemad, millega praegu tegelete?

Meie uurimisrühm tegeleb reproduktiivgeneetika ja sellega seotud teemadega. Teadustöö võtmeks on koostöö Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliiniku ja meestekliinikuga juba pea 20 aastat. Praegu on üks fookusteravikke meeste viljatuse monogeenste põhjuste selgitamisel. Need on ühest kindlast geeniveast põhjustatud viljatuse juhud. Lisaks mehepoolse viljatuse uuringutele on plaanis uue suunana ka enneaegse ovariaalse puudulikkuse geneetika. Selles osas on laienemas kliiniline koostöö, kaasates ka Tallinna haiglad. Teadmised paljude pärilike haiguste geneetiliste põhjuste kohta on juba nii head, et molekulaardiagnostika abil saame tuvastada konkreetse põhjuse enam kui 30–40%-l juhtudest. Aga nii meeste kui ka naiste viljatuse puhul on diagnos-

tiline saagis teadaolevate geenide haigusseoseliste variantide näol vaid kuni 4–5%. Selles osas on veel suur alusteaduslik töö ees.

Uurimistöe väljakutseks on see, et viljatuse geneetiline etioloogia on väga lai. Geneetilisest vigadest põhjustatud mehepoolse viljatuse vorme on erinevaid, näiteks spermide täielik puudumine ehk azoospermia, küpsete spermide väike arv või nende morfoloogilised defektid, reproduktiivhormoonide talituse kõrvalekalded või hoopis suguelundite arenguhäireid. Täpne molekulaarne diagnoos ei ole oluline mitte ainult patsiendi enda tervise huvides, vaid see võimaldab mõningatel juhtudel rakendada ennetavaid meetmeid ka teistele pereliikmetele, kes kannavad sama geeniviga.

Reproduktiivgeneetikas on väljakutseks ka see, et tihti ei piisa ainult ühe patsiendi uuringust. Viljatuse on kahe inimese probleem ja mõningatel juhtudel on vaja uurida ka teisi sugulasi või katkenud rasedusjuhte. Tartu on üks väheseid keskuseid Euroopas, kus meditsiinigeneetikud, meeste- ja naistearstid teevad koostööd. On vähe DNA-muutusi, mille tagajärjed puudutavad ainult üht sugu. Näiteks vead geenides, mis avalduvad ainult spermatogeneesis, põhjustavad vaid mehepoolset viljatust. Eeldatavasti paljud viljatusega seotud geneetilised häired puudutavad siiski mõlemat sugu, näiteks mitmed geneetilised põhjused on ühel ajal seotud nii mitteobstruktiivse azoospermia kui ka enneaegse ovariaalse puudulikkusega. Kui viljatu mees saab molekulaarse diagnoosi, oleks vaja pakkuda selle geenivea testimise võimalust tema pereloomees olevatele naissugulastele. Ma loodan, et meie uuringud aitavad kaasa selle mõtteviisi laiemale omaksvõtmisele.

Kui rääkida genitaalide arenguhäiretest, siis kõige sagedasem on krüptorhism ehk munandi laskumishäire. Krüptorhismiga sünnib Eestis 1,5–2% protsenti poistest. Sellest omakorda suurel osal juhtudest on mittegeneetilised põhjused,

näiteks enneaegne sünnitus, mille puhul munandid laskuvad esimestel elukuudel. Prof Margus Punab on kokku pannud väga suure kliinilise valimi, ma arvan, et see on üks Euroopa suurimaid, kus on välja sõelatud idiopaatilised krüptorhismijuhud, millel võiks olla geneetiline põhjus. Neid me olemegi asunud selgitama. Eeldame, et neid geenivigu, mis puudutavad ainult üksi genitaalide arengut, on pigem vähe. Enamik molekulaarseid tegureid, mis mõjutavad loote arengut, on laiapõhjalise mõjuga ehk sama geeniviga võib mõjutada paralleelselt mitmete elundite arengut eri arenguetappides. Molekulaargeneetiline diagnoos annab selgust, kas krüptorhismiga poisil võiks kahtlustada ka mõne muu organi arenguhäiret. Selle varajane tuvastamine ja käsitus on oluline areneva lapse ja ka hiljem täiskasvanuea tervisele. Osal juhtudel on geeniviga uustekeline ehk juhuslik viga kas sugurakkude või embrüo arengus. On ka päranduvaid geneetilisi defekte, mille avaldumise sümptomaatika varieerub sõltuvalt kompenseerivate tegurite olemasolust kriitilisel ajahetkel loote arengus.

Senini raporteeritud monogeensete viljatuse põhjuste madal diagnostiline saagis võib olla tingitud hoopis digeensest või oligogeensest taustast. Neil juhtudel avaldub sümptomaatika vaid kahe või enama geenivea kombinatsioonil. Oleme püstitanud hüpoteesi, et ka viljatuse puhul võib see stsenaarium olla tõenäoline. Seni on inimese geneetikas tegeletud ka monogeensete, põhjusliku mõjuga geenivariantide tuvastamise või suurte juhtkontrolli tüüpi assotsiatsiooniuringutega, mille puhul otsitakse sadu väikese mõjuga riskivariante. Sinna vahele aga jääb tohtu hall ala. Hea näide on perekondlikud kasvajakud, mille puhul mitte iga haigusseoselise geenivariandi kandja ei haigestu. Neil, kel mutatsioon avaldub, võib olla aga täiendavalt veel mingi teine, kolmas või neljas haigusrisi modulaariv geenivariant. See on Pandora

laegas, mida oleme juhtumite kaupa avamas.

Teine suurem fookusteema meie uurimisrühmas on platsenta geenide ja genoomi avaldumise süvauuringud seoses rasedustüsistuse riskiga. Alustasime koos kaasprofessor Kristiina Rulliga 2003. aastal raseduste katkemiste geneetiliste põhjuste uurimisega ja selles valdkonnas oleme jõudnud samm-sammult nähtavaks rahvusvahelisel areenil. 2018. aastal koostati esimest korda rahvusvaheline õpik ja teatmeteos „Human Reproductive and Prenatal Genetics“, kuhu paluti meil kirjutada peatükk, mis käsitleb raseduse korduva katkemise geneetikat. See on suur tunnustus. Raamat on olnud niivõrd menukas, et 2022. aastal on oodata juba järgmist, täiendatud versiooni.

Oleme uurinud süvitsi ka platsenta geenide avaldumist erinevate raseduskomplatsioonide korral ja seda mõjutavaid tegureid. Siin on olnud fookuses nii ülalnimeetatud korduvate raseduse katkemiste juhud kui ka rasedusaegne emapoolne äkiline tüsistus preeklampsia. Ka need komplikatsioonid on enamasti seotud kas otseselt või kaudselt loote arenguga. Preeklampsia avaldub küll raseduse II poolel, aga on tingitud puudulikult

arenenud platsentast. Minu jaoks moodustavad kõik meie uurimisrühma teadusteemad ühe terviku ja ülimalt huvitav on seda mosaiiki kild killu haaval laduda.

Mis on meie töö väljundiks? Eelkõige uued meditsiinigeneetilised teadmised. Aga loodan ka, et meie alusteaduslik uurimistöö annab panuse reproduktiivhäirete molekulaardiagnostika parandamise ja saadud teadmiste rakendamisse patsientide käsitluses. Minu eeliseks on tihe ja vastastikku usaldusväärne igapäevane koostöö kliiniliste kolleegidega, mis võimaldab leidude ja tulemuste kiiret rakedust. Teise praktilise väljundina toon esile preeklampsia 1. trimestri sõeluuringu uue arenduse, mille kliinilist rakendamist hakkame koos kolme Eesti suurima haiglaga testima juba 2022.–2023. aastal.

Milline on Eestis seis kliinilise geneetikaga?

Mina ise ei ole kliiniline geneetik. Minu taust on bioloogia ja ma tegelen meditsiinigeneetika alus- ja rakedusuuringutega. Aga minu arvates on kliiniline geneetika praegu Eestis heas seisus ning näen selle arenduste ja rolli olulist kasvu lähiaastatel nii molekulaardiagnostikas kui ka pärilike haiguste ennetavas testi-

mises. Varem peeti geneetikat pigem nišiteemaks, mis on päevakorras pigem ekstreemsemate tervisemurede korral, näiteks kaasasündinud arenguhäirega või vaimse puudega lapse puhul. Viimastel aastatel on tõusnud arusaam, et geneetikal võiks olla toetav roll patsiendi diagnoosi täpsustamisel, ravistrateegia valikul ja efektiivsuse saavutamisel, samuti elulemuse suurendamisel.

Üheks takistuseks selle väga kiiresti areneva eriala laiemal rakendamisel kliinilises praktikas on see, et paljude arstide teadmised geneetikast on pärit nende ülikooliajast. Olles oma eriala spetsialist, ei jõua loomulikult kõiki laiemalt meditsiini puudutavaid arengusuundumusi jälgida, aga geneetikateadmised jõuavad kliinilisse praktikasse alles siis, kui meedikud on nendest võimalustest ja lisandväärtusest patsiendi käsitluses teadlikud. Ideaalis võiks igas kliinilises üksuses olla üks-kaks meedikut, kes pidevalt ajakohastavad oma teadmisi geneetika võimalustest oma erialal. Kuna huvi geneetika teadmiste täiendamise vastu on kasvanud, on mõttes peatselt käivitada täiesti uus geneetika ja personaalmeditsiini mikrokraadi õppeprogramm, mis on mõeldud eelkõige praktiseerivatele arstidele kõigilt erialadelt, aga ka huvilistele riigi- ja erasektorist.