

Uus teadusdoktor Priya Kulkarni

OSTEOARTRIIDI PATOGENEES: IMMUNOLOOGILINE KULG SÜNOVIAALMEMBRAANI-SÜNOVIAALVEDELIKU TELJEL

27. oktoobril 2022 kaitses Priya Kulkarni filosoofiadoktori väitekirja „Osteoartriidi patogenees: immunoloogiline kulg sünoviaalmembraan-sünoviaalvedelik teljel“ (*Osteoarthritis pathogenesis: an immunological passage through synovium-synovial fluid axis*).

Doktoritöö juhendajad olid ortopeediaprofessor Aare Märtsen Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudist, füsioloogilise genoomika professor Sulev Kõks Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi endine külalisprofessor Abhay Madhukar Harsulkar. Oponeeris professor Kalervo Väänänen Turu Ülikooli biomeditsiini instituudi anatoomia osakonnast.

Osteoartriit on kõige levinum liigesehaigus, millel ei ole seni patogeneetilist ravi. Tõhusate ravimeetodite arendamise peamised takistused on haiguse heterogeensus ja ebaselge tekkemehhanism. Osteoartriiti, mida tavapäraselt tuntakse kui nn vananemishaigust, peetakse järjest enam krooniliseks põletikuliseks haiguseks.

Doktoritöö eesmärk oli hinnata sünoviaalvedelikuga seotud põletikulist mehhanismi osteoartriidi korral. Sünoviaalvedelik on osteoartriidi patogeneesi arvestades põhiline põletikuallikas. Seda silmas pidades piirdub sünoviaalvedeliku analüüs

sageli tema molekulaarse koostise uurimisega, kuid funktsionaalse tähenduse hindamiseks on vaja teada laiemat tausta. Seetõttu püüti molekulaarse signaali dekodeerimisega uurida, kuidas hinnata haiguse patogeneesi selgitamisel sünoviaalvedeliku muutust täpsemalt.

Viidi läbi mitmetasandiline analüüs, milles kasutati osteoartriidist mõjutatud sünoviaalmembraani ja osteofüütide bioptaate ning sünoviaalvedeliku proove. Lisaks tehti rakupõhiseid analüüse, kasutades inimese monotsüütide raku liine (THP1 ja U37) ning inimese vereloome tüvirakke. Bioloogiliste testide tulemuste toetamiseks tehti proteoomianalüüs ja sünoviaalvedeliku immunofenotüpiseerimine.

Sünoviaalmembraani rakkude geeniekspressiooni uuring näitas püsivat põletikku osteoartriidist haaratud liigestes. Suurem põletik haiguse varases staadiumis annab vältimatu tõuke kõhrkoe kiiremaks lagunemiseks haiguse hilisemates staadiumites. Uuringu käigus võeti kõigi staadiumitega osteoartriidiga haigete sünoviaalvedeliku proovid, inkubeeriti neid THP1 ja U937 rakkudega ning sel teel suudeti rakkudes esile kutsuda põletikku. Samas katses näidati, et osteoartriidiga haigete liigeste sünoviaalvedelik võib indutseerida immuunrakkude eristumist ja pakkuda olulist mikrokeskkonda, mis võimaldab



immuunrakkude funktsionaalset aktiivsust ning põhjustab põletiku süvenemist ja kestmist. Sünoviaalvedeliku proteoomianalüüs tõi ilmsiks mitmeid suures koguses esinevaid valke, mis võivad indutseerida immuunrakkude eristumist.

Lõpuks tehti osteofüütide RNA sekveneerimine, et uurida selles toimuvaid molekulaarseid ja raku lisi protsesse, eriti osteoartriidi kontekstis. Geeniekspressiooni mustri funktsionaalne analüüs näitas progresseeruvat aktiivset luu ümberkujunemist ja nuumrakkude tihedat seotust selles protsessis. See teadmine on osteoartriidi tekke haigusmehhanismis uus ja seda peaks arvestama sobivate ravimeetodite kavandamisel.