

Uus teadusdoktor Sanna Puusepp

LAPSEEAS ALANUD PÄRILIKE NEUROMUSKULAARSETE HAIGUSTE MOLEKULAARGENEETILISTE JA MORFOLOOGILISTE UURINGUTULEMUSTE VÕRDLU

13. detsembril 2022 kaitses Sanna Puusepp arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Lapseeas alanud pärilike neuromuskulaarsete haiguste molekulaargeneetiliste ja morfoloogiliste uuringutulemuste võrdlus“ (*Comparison of molecular genetics and morphological findings of childhood-onset neuromuscular disorders*).

Väitekirja juhendajad olid kliinilise geneetika professor Katrin Õunap Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudist ja professor Werner Stenzel Berliini Charité Ülikoolihaigla neuropatoloogia osakonnast. Oponeeris professor Edoardo Malfatti Pariisi Ülikooli arstiteaduskonnast.

Pärilike neuromuskulaarsete haiguste hulka kuuluvad seljaaju motoneuronite, närvide, närvi-lihase ülekande ja lihaste talitluse häired, mis on põhjustatud ühe geeni veast. Nende haiguste diagnoosimisel on lisaks patsiendi haigusloole ja läbivaatusele abiks erinevad instrumentaalsed uuringud, sealhulgas lihasbiopsia. Lihaskoe analüüsimiseks kasutatakse mitmeid erinevaid värvanguid ja tehnikaid, mis võimaldavad näha lihaskiudude struktuuri, keemilisi ja ensümaatilisi omadusi ning erinevate valkude olemasolu või puudumist.

Lihaskoe histoloogilised muutused on ajalooliselt olnud aluseks mitmete pärilike neuromuskulaarsete haiguste tuvastamisele ja diagnoosimisele ning andnud suuna, milliseid geene uurida. Tänapäeval on võimalik ühe analüüsiga (kogu eksoomi sekveneerimine) uurida kõiki geene korraga ning see uuring on näidanud ka head diagnostilist efektiivsust. Seega on lihasbiopsia roll neuromuskulaarsete haiguste diagnostikas muutumas.

Doktoritöös uuriti 70 päriliku neuromuskulaarse haiguse või mitokondriaalse haiguse kahtlusega patsienti, kellest 44-l kinnitati geneetiline diagnoos. Uuringust selgus, et lihasbiopsia mängis diagnostilises protsessis olulist rolli paljudel juhtudel, kusjuures 15 patsiendi lihaskoes esinesid spetsiifilised histoloogilised muutused. Mitmel juhul oli lihasbiopsia vajalik mitokondriaalses DNAs esinevate muutuste tuvastamiseks.

Lihaskoest tehtud uuringud andsid väärtuslikku lisainfot paljudel juhtudel, kus geneetilisel analüüsil leiti varem kirjeldamata geenivariant, tuvastati muutused kandidaatgeenis või kus leide polnudki. Näiteks ühel lihaskiudude düstroofiaga patsiendil avas-



tati muutused uudes *JAG2* geenis, mille haigusseoselise kinnitati rahvusvahelise koostöö tulemusena. Uurides geenide ja teatud valkude avaldumist selle patsiendi lihaskoes, saadi viide, et haiguse teke võib olla seotud lihase tüvirakkude talitluse häirimisega. Samas ei andnud lihasbiopsia enamikul peamiselt kesk-närvisüsteemi mõjutava haigusega patsientidel informatsiooni juurde.

Lisaks kirjeldati *SPATA5* geeni defekti seost mitokondrite talitluse ja närvijätkete kasvu häiretega ning üht patsienti, kellel kahtlustati kongenitaalset müopaatiat, kuid diagnoositi hoopis *PRPS1* geeniga seotud puriinide ainevahetushaigus.