

# Uus teadusdoktor Anni Lepland

## KASVAJAT TOETAVATELE MAKROFAAGIDELE SUUNATUD TÄPPISTERAAPIA PREKLIINILINE ARENDUS, KASUTADES KOLMIKNEGATIIVSE RINNAVÄHI HIIREMUDELEID

8. juunil 2023 kaitses Anni Lepland arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Kasvajad toetavatele makrofaagidele suunatud täppisteraapia prekliiniline arendus, kasutades kolmiknegatiivse rinnavähi hiiremudeleid“ (*Precision targeting of tumour-associated macrophages in triple negative breast cancer*).

Väitekirja juhendajad olid nanomeditsiini professor Tambet Teesalu Tartu Ülikooli bio- ja siirdemedit siini instituudist ning külalisteadur Pablo David Scodeller Tartu Ülikooli bio- ja siirdemedit siini instituudist. Oponeeris dotsent Maija Hollmen Turu Ülikooli biomeditsiini instituudist.

Rinnavähk mõjutab maailmas umbes 2,3 miljonit inimest, põhjustades igal aastal peaaegu 700 000 surmajuhtumit. Eestis diagnoositakse igal nädalal keskmiselt 16 uut rinnavähijuhtu ja igal nädalal kaotab 5 inimest selle vähi tõttu oma elu.

Rinnavähk on väga heterogeenne, mistõttu jagatakse haigus ravi paremaks planeerimiseks alatüüpidesse. Kolmiknegatiivne rinnavähk (*triple negative breast cancer*, TNBC) on kõige agressiivsem alatüüp, mis moodustab kuni 20%

kõigist haigusjuhtudest. Tavaliselt mõjutab see alla 50aastaseid naisi, kes ei ole läinud rutiinsele mammograafilisele uuringule, ning seetõttu on tihti kasvaja jõudnud diagnoosimise hetkeks areneda juba hilisesse staadiumisse.

Kolmiknegatiivne tähendab, et see on negatiivne östrogeeni ja progesterooni retseptorite ning inimese epidermaalse kasvufaktori 2 suhtes. Seetõttu on selle rinnavähitüübil vähem ravivõimalusi kui teiste alatüüpide puhul. Keemiaravi ravimid üksinda pole spetsiifilised, s.t need mõjutavad vähiravi ajal kogu keha. Kolmiknegatiivne rinnavähk muudab organismi enda immuunsüsteemist pärinevad makrofaagid kasvaja poolt spetsiaalseteks makrofaagideks, mida nimetatakse kasvajat toetavateks makrofaagideks, mis aitavad kasvajal kasvada, metastaseeruda ja kõrvale põigata keha normaalse kaitseliini – T-lümfotsüütide – eest.

Doktoritöö käigus kõrvaldati kasvajat toetavad makrofaagid või muudeti need kasvajavastasteks makrofaagideks ja uuriti, mis mõju see avaldab kasvaja progresseerumisele ja positiivse immuunvastuse



aktiveerumisele. Selleks kavandati ja arendati välja uued ühendid, mis suunavad ravimid täpselt kasvajat toetavatesse makrofaagidesse, kuna nende küljes on peptiidid, mis on spetsiifiline ainult nendele makrofaagidele. Sellistel peptiidipõhistel ühenditel oli terapeutiline mõju, nad aktiveerisid immuunsüsteemi ning olid ohutumad ja tõhusamad kui tavaline keemiaravi.

Loodetavasti saab väljatöötatud peptiidiga juhitavaid ühendeid kasutada tulevikus kombinatsioonis teiste ravimeetoditega selle kliiniliselt raske haiguse ravimiseks.