

Uus teadusdoktor Kaspar Ratnik

PREEKLAMPISIA RISKI ENNUSTUSTESTI JA -MUDELI VÄLJATÖÖTAMINE

22. juunil 2023 kaitses Kaspar Ratnik arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Preeklampsia riski ennustustesti ja -mudeli väljatöötamine” (*Development of predictive multimarker test for preeclampsia in early and late pregnancy*).

Väitekirja juhendajad olid inimese geneetika professor akadeemik Maris Laan Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist, laborimeditsiini professor Kalle Kisand Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudist ning sünnitusabi, günekoloogia ja geneetika professor Kristiina Rull Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudist. Oponeeris professor Stefan Hansson Lundi Ülikoolist.

Preeklampsia mõjutab 3–5% kõigist rasedustest maailmas. Preeklampsia (PE) peamised kliinilised sümptomid on raseduse teisel poolel arenev arteriaalne hüpertensioon ja proteiinuuria ning PE võib põhjustada emal elundipuudulikkust ning ka ema ja/või loote surma. PE puhul on üheks peamiseks haiguslikuks muutuseks platsenta arenguhäire, kus uteroplatsentaarne puudulikkus põhjustab raskendatud ainevahetust ema ja loote vahel, laguproduktide eemaldamist ja üldist regulatiivset pärsingut. Kliiniliselt eristatakse varajast (algab enne 34. rasedusnädalat) ja hilist (alates 34. rasedusnädalast avalduv) preeklampsiat.

Tänapäeval peetakse oluliseks varajast PE ennustust, et tagada

profülaktika aspiriini manustamisega alates 16. rasedusnädalast. Ennustus on vajalik raseduse hilisemas faasis PE sümptomite esinemisel haiguse kindlaks kindlaksmääramiseks või välistamiseks. Varajane ennustus põhineb ema andmetel – eelneval raseduste arvul, vanusel, rassil, eelneval PE esinemisel – ning lisaks tavapärasele ultraheliuuringule ja vereanalüüsile ka platsentaarse kasvufaktori (PLGF) või rasedusega seotud plasma proteiini A (PAPP-A) määramisel. See kombineeritud riskihinnang võimaldab leida 90% varajastest PE-juhtudest, aga ainult umbes 40% hilistest PE-juhtudest. PE riskihinnang raseduse II poolel on tõhus ainult varajase PE korral, kui hinnata FMSi-sarnase türosiini kinaas-1 lahustuvate retseptorite ja platsentaarse kasvufaktori suhet seerumis (sFlt/PLGF) ema verest enne 34. nädalat. Peale 37. rasedusnädalat hinnatav sFlt-1/PLGF annab suure hulga valepositiivseid ennustusi ja selle spetsiifilisus on ainult ligikaudu 75%.

Doktoritöö eesmärk oli luua uuenduslik mitme markeri immuun-uuring ja kombineerida selle abil saadud mõõtmiste andmestikust PE ennustusmudelid nii varajases kui ka hilisemas rasedusfaasis rakendamiseks.

Uurimuse käigus töötati välja uudne protokoll Luminex® xMAP platvorm, mis võimaldab mõõta proovis üheaegselt kuut PE-seoselist



seerumi biomarkerit. Need biomarkerid on disintegriini ja metalloproteinaasi domeeni sisaldav proteiin 12 (ADAM12), lahustuv endogliin (sENG), leptiin, PLGF, sFlt-1 ja pentraksiin-3-ga seotud proteiin (PTX3).

Loodud prognoosimudel, mis põhineb 6PLEX-testiga mõõdetud kuuel biomarkeri väärtusel, kohandatud gestatsiooniajale ja ema kaalule, ennustas suure täpsusega – 96,5%-l – PE teket raseduse hilises faasis (vereproovid võetud pärast 179. raseduspäeva).

Varajase faasi PE ennustusmudeli puhul, kui koguti emalt vereseerum vahemikus 70.–98. raseduspäev (kaasates PTX3, sFlt-1, ADAM12 mõõtmised ja ema põhinäitajaid), saavutati ennustustäpsuseks 88,2%. Platsenta *FLT1* rs4769613 genotüübi kaasamisel paranes I trimestri PE ennustusmudeli täpsus 93,5%-ni.