

Raviefekt mõnede hulgiskleroosi biomarkerite ekspressioonile

Hulgiskleroos on heterogeenne põletikuline kesknärvisüsteemi auto-immunhaigus. See on üks peamisi progresseeruva neuroloogilise puude põhjusi noorte täiskasvanute hulgas. Maailmas põeb hulgiskleroosi umbes kaks ja pool miljonit inimest, Eestis on hulgiskleroosi diagnoosiga patsiente umbes 1500. Tavaliselt avaldub haigus 20-nda ja 50-nda eluaasta vahel. Haigestumus on suurem naiste hulgas. Hulgiskleroos vähendab eluiga keskmiselt viis kuni kümme aastat. Pooled hulgiskleroosi patsiendid vajavad liikumisel abi 20 aastat peale diagnoosi kinnitamist, pooltel tekivad olulised kognitiivsed häired.

Hulgiskleroosile puudub hetkel täielik ravi. Sellegipoolest on olemas ravimid, mis vähendavad haiguse episoodide tihedust, kestvust ja tõsidust, samas toetavad kudede taastumist, leevendavad sümptomeid ja hoiavad haiguse progresseerumist kontrolli all. Hetkel on küll juba kasutusel ka tüvirakuravi, mis on andnud väga häid tulemusi.

Biomarkerid on olulised haiguse diagnoosimiseks, edasise kulgemise ennustamiseks ja ka ravi tõhususe hindamiseks.

Käesolevas töös on vaadeldud kuue biomarkeri ekspressiooni hulgiskleroosi patsientide ja tervetest inimestest koosneva kontrollgrupi perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Uuritavad geenid on kas purinergilised retseptorid (P2X4 ja P2X7) või G-valgu signaalirajaga seotud geenid (RGS1, RGS16, CXCR4, VAV1).

Uuringus osales 87 hulgiskleroosi patsienti ja 40 tervet inimest.

Eestis on esmavaliku ravimiteks hulgiskleroosi diagnoosimisel interferoon- β preparaadid või glatirameeratsetaat. Seetõttu on ka uuringus osalenud patsiendid on jagatud kolme rühma: 1) need, kes saavad interferoon- β ravimeid, 2) need, keda ravitakse glatirameeratsetaadiga ja 3) need, kes vere võtmise ajal ravi ei saanud. See võimaldab hinnata ravimite mõju vaadeldavate geenide ekspressioonile.

Uuringus osalenud vabatahtlikelt võeti veenist verd (umbes 10-20ml), millest eraldati mononukleaarset rakud, seejärel eraldati RNA ja selle pealt sünteesiti komplementaarne DNA. DNA reaktsioonist mõõdeti kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil uuritavate geenide ekspressioon. Proovide omavaheliseks võrdluseks kasutati endogeenset kontrolli RPLP0 ja kontrollpatsienti P1.

Uuring ei tuvastanud statistiliselt olulisi erinevusi vaadeldavate geenide ekspressioonis ilma ravita patsientide ja tervetest inimestest koosneva kontrollrühma vahel. Küll olid aga näha mõned tendentsid, mida on plaanis edasi uurida.

Ilmnes, et interferoon- β ja glatirameeratsetaat mõjutasid käeaolevas töös vaadeldud geenide ekspressiooni täiesti erinevalt. Interferoon- β tõstis oluliselt geenide RGS1, RGS16 ja CXCR4 ekspressiooni võrdluses nii ilma ravita patsientidega, glatirameeratsetaadi kasutajatega, kui ka tervete inimestega. Glatirameeratsetaat tõstais aga hoopis geeni VAV1 ekspressiooni.

Uurides geenide ekspressiooni omavahelisi sõltuvusi selgus, et interferoon- β ravi vähendas või kaotas ära seosed RGS1, RGS16 ja CXCR4 ekspressiooni vahel, mis olid tugevalt olemas nii tervetel inimestel, ilma ravita patsientidel, kui ka osaliselt glatirameeratsetaadi ravi saavatel patsientidel.

Samuti leidis töö käigus kinnitust, et GAPDH pole sobilik endogeenne kontroll hulgiskleroosi puudutavates uuringutes.