

14.01.11 ETVs algas uus teadussaade «Püramiidi tipus» Neeme Raua juhtimisel

**Helsingi Ülikooli Biokeskuse rajaja ja juht Mart Saarma ning tema töörihm on avastanud ajus paiknevate närvirakkude kärbumist pidurdavaid valkusi ning alustanud nende katsetamist ahvidel - eesmärgiga jõuda näiteks Parkinsoni tõve ravimi leiutamiseni. *Saate täispikkuses video asub artikli lõpus.***

Viimase kümne-viieteistkümne aasta jooksul tehtud uuringud on näidanud, et ajus tekib kogu aeg uusi närvirakke. Eriti siis, kui aju vigastatakse. Võib öelda, et enamike oluliste ajutraumade ja oluliste krooniliste närvihaiguste - Alzheimeri, Parkinsoni tõve - puhul ei suuda meie aju genereerida piisavat hulka uusi närvirakke ega surnud või kahjustatud närvirakud asendada. Tõenäoliselt suudavad ajus tekkivad uued ajurakud parandada vaid pisikesi vigu, ütles akadeemik Saarma täna ETV ekraanile jõudvale saatele Püramiidi tipus.

"Hulk, millise tohutu arvu kontakte närvirakud meie ajus suudavad tekitada – so kümme astmel neliteist kontakti! Arvestades sellega, et Linnuteel on kaks korda kümme astmel kaksteist tähte, on Linnutee päris väike võrreldes meie ajuga. See on nii suur arv kontakte, mis tõesti võimaldab meil mõelda, võimaldab meil omada fantastilist mälu. Keegi on paar aastat tagasi arvutanud, et kui teha selline arvuti, kus oleks kümme astmel üksteist elementi, mis teeksid kümme astmel neliteist kontakti, siis oleks selle arvuti diameeter, protsessori diameeter, ligi paar kilomeetrit!," sõnas Saarma.

Saarma sõnul suudavad aju närvirakud vastu võtta signaali, säilitada, integreerida, moduleerida. "Ja ma arvan, et just see moduleerimise võime on üks olulisemaid omadusi, millel põhineb mälu ja mõtlemine. Tehniliselt see on veel kaunis keeruline ja teadusel on minna veel väga pikk maa. Närvirakud, kui nad ei ole teinud kontakti teise rakuga, ei suuda oma funktsiooni täita. Nad peavad alati moodustama sünapsi, erilise organelli. Seda võiks võrrelda suudlusega. Rakud peavad alati olema teise rakuga embuses ja teist suudlema. Me teame juba päris hästi, et see info, mida nad edasi annavad või mida nad säilitavad, toimub kahel viisil - kas keemiliste molekulidena või siis elektrilise signaalina."

### **Katkend Mart Saarma intervjuust**

**K: Mis juhtub inimese ajus, kui inimene haigestub kas Parkinsoni või Alzheimeri tõppe?**

**V:** Vananedes hakkavad inimese ajus neuronid känguma ja degenereruma. Vaadake skeemil kujutatud inimese aju kahte poolkera. Rohelisena on näidatud dopamiini neuronid. Need on need neuronid, tänu millele suudab inimene koordineerida oma liigutusi. Inimestel, kes haigestuvad Parkinsoni tõppe, need neuronid känguvad ja surevad. Kui inimene märkab, et tal on esimesed kõrvalekalded normaalsest, on tal neid neuroneid väga vähe alles jäänud. Tegelikult on umbes 70% neist neuronitest juba surnud. Eri tüüpi neuronid känguvad ja surevad.

**K: Mida tähendab kängumine?**

**V:** Kängumine tähendab seda, et kui närvirakud algul teevad neid kontakte, siis kängudes kaovad kontaktid ära, kogu see võrgustik laguneb koost. Raku keha on veel elus, aga kontakte enam ei ole. Dopamiini neuronid vabastavad dopamiini. Dopamiin on kemikaal, mis seondub vastuvõtivate neuronite pinnale ja kutsub esile nendes uusi muutusi. Kui dopamiini siin ei vabane, siis vastuvõtvaid neuroneid ei ärritata ja meil tekivad koordinatsioonihäired.

Dopamiin on tegelikult keemiline aine, piltlikult öeldes sõnumiviija ja sõnumitooja, telegramm, mida üks rakk teisele saadab.

**K: Kas kängumist on võimalik peatada või isegi ennetada?**

**V:** Oleme leidnud valgumolekule, mida me kutsume närvikasvufaktoriteks. Me suudame loomkatsetes hiirtel, rottidel esile kutsuda Parkinsoni tõve, mis meenutab inimese Prakinsoni tõbe. Me oleme suutnud näidata, et meie valk, või tegelikult on tegemist kahe valguga, suudavad mitte ainult pidurdada seda protsessi, vaid isegi natuke parandada känguvaid närvirakke. Tegemist on valkudega, samasuguste valkudega nagu meil on vere seerumis. Need on sellised valgud, mida närvirakud eritavad. Meie närvikasvufaktorid seonduvad raku pinnal olevatele antennidele ja retseptoritele ning nende kaudu saadavad rakku signaali. Kasvufaktor muudab nende retseptorite struktuuri niiviisi, et vallandab raku sees oleva osa muutuse ja see vallandab omakorda väga spetsiifilise rakusisese biokeemilise reaktsiooni. Ja see ongi see signaal, mille närvi- kasvufaktor raku pinnal saadab, et neuron ära sure! Ja kui seda signaali ei tule, siis rakud surevad. Ja kui signaali tuleb, siis rakud püsivad elus.

**K: Missuguseid tulemusi on andnud need valgud loomkatsetes?**

**V:** Meil on mutantsed hiired, kus me oleme CDNF-i geeni ja selle CDNF geeni valgu kodeeriva geeni selles hiires ära rikkunud nii, et see hiir on ilma meid huvitava geenita. Nüüd on meil võimalus uurida, mida see geen teeb. See hiir on elus! Hiir saab selle geenita elada.

Hiirtega on tehtud järgmine katse: neile süstitakse aju sellesse osasse, kuhu dopamiini neuronid oma jätked saadavad, selle osa nimi on stratum, põletiku-tekijajat.

Me süstime seda mürkki ainult ühte ajupoolkerra ja jätame teise ajupoolkera kontrolliks. Me hävitame seega ainult ühest poolkerast dopamiini neuroneid ja üritame siis vaadata, kui hästi meie faktor neid kaitseb või parandab. Umbes nädal peale mürgi andmist on pilt selline, et suur osa roti aju sünapseid selles alas on hävinud, järgmise nädala jooksul hakkavad juba aksonid känguma ja hakkab ilmnema esimeste rakkude surm. Ja umbes nelja nädala pärast on nendel loomadil umbes sama seis nagu Parkinsoni haigel, kui ta läheb esimest korda arsti juurde. Tal hakkab tekkima raskusi jalgade liigutamisega, koordineerimisega, tekib jäikust. Oleme kolm kuud pärast faktori andmist veel oodanud. Selle aja jooksul on 75% nendest närvirakkudest kadunud, 25% on ainult järgi. Kuid sellest hetkest, kui looma ajju viiakse meie närvikasvufaktorit. närvirakke ei sure. Need närvikasvufaktorid, kaasa arvatud GDNF-i perekonna kasvufaktorid on sellised, mis suudavad näiteks Parkinsoni tõves känguvaid neuroneid kaitsta, kängumist pidurdada ja neid isegi natukene parandada.

Ehk kokkuvõttes: esimest korda on uurijate käes võimalus erinevalt kõikidest käesoleval momendil kasutusel olevatest arstirohtudest pidurdada Parkinsoni tõve kulgu. Võib-olla veel parem, kui need on paar aastat tagasi meie laboris avastatud CDNF-i nimeline närvikasvufaktor, on teine valk MANF. See on põnev, põnev molekul, mille avastas meie tookordne doktorant Päivi Lindholm. CDNF ja sugulasvalk MANF on võib-olla kõige efektiivsemad ravimikandidaadid, mis praegu uurijatel käes on, ja me üritamegi pragu seda just nimelt seda CDNF-i testida ahvidel. See ei tähenda seda, et nad suudaks surnud rakke ellu äratada, aga kui rakul on näiteks see jätke ära kadunud, siis stimuleerib see faktor uue jätke kasvumise või uue ühenduse ehk sünapsi teket. Ta tegelikult parandab seda rakku. See oleks nagu kasvataks inimesele käe tagasi. Närvijätke võib võrrelda inimese käega. Ilma käeta ta ei

suuda midagi teha, nii ei suuda närvirakk ilma aksonita või jätketa midagi teha. Ja neid faktoreid me üritamegi viia ravimiteni, aga see on pikk tee.

**K: Kuidas ravim aju toimetatakse?**

**V:** Valkude viimine haiguskoldesse on tegelikult keeruline. Tavalist arstirohtu võtame kas tabletina või süstitakse ravimeid verre või kõhuõõnde. Meie valke kahjuks nii viisi patsiendile manustada ei saa. Neid tuleb manustada otse aju. Teine võimalus on kasutada moodsaid geenitehnoloogia meetodeid - võtta rakke ja viia kasvufaktori geen nendesse rakkudesse, mis sünteesiks kasvufaktorit ja viia need rakud patsiendi aju. Transpordiks võib kasutada ka viirusi, mis on eelnevalt täiesti kahjutuks tehtud.

**K: Kui palju kulub veel aega, enne kui Parkinsoni ravim apteekidesse jõuab?**

**V:** Parkinsoni tõve ravimite turuletoomise või apteeki jõudmise eelduseks on see, et nii närilistel kui ahvidel tehtud katsed annavad positiivse tulemuse. Ilma neid katseid tegemata ravimeid inimestele anda ei tohi. Seetõttu teeme praegu paratamatuid, seadusega ette nähtud katseid – hiirtega Soomes, ahvidega katseid oleme sunnitud tegema Saksamaal ja Ameerika Ühendriikides. Ahvikatsetega oleme juba alustanud, nendega läheb umbes aasta. Kui need katsed ahvidel õnnestuvad, võime alustada ravimi testimist patsientidel. Kliinilised katsed jaotatakse mitmesse faasisse, kõige esimeses faasis kontrollitakse, kas meie ravim on inimesele turvaline. Kui kõik hästi läheb, võime sinna jõuda umbes aasta- pooleteise pärast.

Pean samas kohe mainima, et väga suur hulk ravimikandidaate töötab hästi katseloomadel, on turvalised inimesele, aga ei oma oodatud raviefekti. Mina loodan, et minu arendatud asjad omavad raviefekti. Aga enne kui ei ole katsetanud, midagi öelda ei tea.

**K: Kui kallis on ühe sellise ravimi turuletoomine?**

**V:** Kesknärvisüsteemi ravimite arendamine on äärmiselt kallis. Kulud ulatuvad kindlasti kümnetesse, võimalik et isegi sadadesse miljonitesse eurodesse.

*MART SAARMA (1949) on molekulaarbioloog, Eesti Teaduste Akadeemia akadeemik, Soome Teaduste Akadeemia välisliige, Tanneri Akadeemia akadeemik, EMBO liige. Töötanud ja õpetanud nii Tartu Ülikoolis, Tallinna Tehnikaülikoolis kui Helsingi Ülikoolis, töötanud TÜ Füüsika Instituudis ja KBFI-s. Aastast 1990 Helsingi Ülikooli biotehnoloogiainstituudi direktor ja professor. Lisaks närvikasvufaktoritele ja nende toime molekulaarsetele mehhanismidele uurinud ka näiteks taimede viirusi ja viirusresistentsust jm. Soome Kultuurifondi teaduspreemia 1999, Soome innovatsioonipreemia 2000, V. Tanneri Fondi teaduspreemia 2001, J. W. Runebergi meditsiinipreemia 2003 ja K. Schlossmanni medal 2004*

***NB! Video ja intervjuu pärinevad saate veebilehelt <http://www.veebiakadeemia.ee/>***