

*Preemia arstiteaduse alal tööde tsükli  
„Ortopeediliste haiguste molekulaarsed  
mehhanismid ja käsitus“ eest*

Aare Märtsen ja Katre Maasalu



Foto: Birgit Püvi



Foto: Tartu ülikooli kliinikum

## HARULDASTE JA ENIM LEVINUD ORTOPEEDILISTE HAIGUSTE MOLEKULAARSED MEHHANISMID JA KÄSITLUS

### Sissejuhatuseks

Ortopeedia on suur meditsiiniline eriala, mis tegeleb skeletisüsteemi kaasasündinud ja omandatud haiguste ning vigastustega. Kuna skeletisüsteemi vigastused on sagedased, siis on eriala kutsutud ka traumatoloogiaks ja ortopeediaks, samas on traumatoloogiaga ühisosa skeletivigastuste osas. Ortopeedilisi patsiente on palju. Mõne perearsti nimistust on selle eriala patsiente pool või isegi rohkem.

Ortopeedia terminina on pärit aastast 1741, kui prantsuse arst Nicolas Andry avaldas raamatu „Ortopeedia ehk laste deformatsioonide ärahoidmise ja ravimise meetodid“. Siis oli see termin neologism, kuid levis kiiresti ja leidis ülemaailmse tuntuse. Kui luumurdude ja deformatsioonide ravimine on tuntud juba antiikajast peamiselt küll lahaste ja sidemetega, siis tänapäeval on ortopeedia valdavalt kirurgiline eriala.

Luu-liigessüsteemi haigused on sagedased funktsionaalse liikumisvõime häired ja üks olulisemaid elukvaliteeti mõjutavaid haiguste rühmi. Seetõttu on laialt levinud ning paljudele tuttavad haigused, nagu osteoporoos (luude hõrenemine) ja osteoartroos (liigeste moondav põletik), enamasti ka luukoe arenemise, taastumise ja ainevahetusega seonduvate protsesside ning nende häirete uurimise aluseks.

Tegevate ortopeedidena tekkis meil rohkelt küsimusi, kuidas erinevad patoloogiad käituvad ja miks mõnel juhul on hea ravitulemuse saavutamine väga raske. Selleks tuli süveneda erinevate haiguste olemusse.

Osteoporoosi tüsistustena tekkinud luumurdude näol on tegemist elukvaliteeti oluliselt halvendavate ja sageli invaliidistavate vigastustega. Eestis sureb murrule järgneva aasta jooksul umbes 30% patsientidest, ning ainult 10–20% patsientidest saavutab rahvusvaheliste uuringute kohaselt murrueelse funktsionaalse seisundi.

Osteoartroos (OA) võib haarata organismi iga liigest. Tänapäeva kõige edukamaks inimeste elukvaliteeti parandavaks ravimeetodiks peetakse liigeste endoproteesimist.<sup>38</sup> Puusa- ja põlveliigeste endoproteesimisega seoses uuriti

---

<sup>38</sup> Moondunud liigese eemaldamine ja asendamine tehismaterjalist (enamasti metallist ja erilisest polüetüleenplastikust) liigesega – toim.

endoproteesi pikaajalise püsivuse aspekte. Innovaatilise tulemusena oleme käsitlenud endoproteesi püsivuse ja inimgenoomi vahelist seost (Kõks jt, 2020).

Diagnostiliselt keerulisemateks on haruldasemad luu-liigessüsteemi haigused, nagu *osteogenesis imperfecta* (OI)<sup>39</sup> ja luukasvajad, eriti esmased pahaloomulised skeletikudede kasvavad ehk sarkoomid. Need võivad avalduda ka noores eas ning olla ka tänapäeval veel halvasti ravitavad või ravimatud. Neid on keeruline diagnoosida. Haruldaste haiguste uurimist raskendab ka uuritavate vähesus, eriti Eesti-suurusel riigis. Seetõttu on väga oluline rahvusvahelise koostöö ja teiste riikide doktorantide kaasamise kaudu saavutatud kompetents.

Oleme juhendanud doktorante Vietnamist ja Indiast. Kultuuriliste, kliiniliste praktikate ja teadustöö standardite erinevuste tõttu on see kogemus hindamatu väärtusega ja ohtralt äärmuslikke emotsioone pakkuv. Kuid soovitame julgelt sellist kogemust kõikidele!

## Luude ehitusest

Luu koosneb mineraliseeritud ekstratsellulaarsest (ehk rakuvälisest) maatriksist ja luurakkudest. Luukoe rakulises struktuuris on esindatud osteoblastid, osteotsüüdid ja osteoklastid.

Osteoblaste nimetatakse luu ehitusrakkudeks, kuna need toodavad luukoe põhiainet ehk maatriksit ning tagavad luu kasvu. Kui osteoblastid küpsevad, arenevad need osteotsüütideks ning vastutavad luukoe igapäevase ainevahetuse juhtimise eest.

Osteoklastid sekreteerivad<sup>40</sup> paikset hapet luukoe demineraliseerimiseks ja ensüüme (katepsiin K, kollageenaas jt) luu ekstratsellulaarse maatriksi valkude seedimiseks. Nad vastutavad luu resorptsiooni<sup>41</sup> eest normaalses osteogeneesi ehk luu tekkimise protsessis, aga neil on oluline roll ka luumurru paranemise ajal.

Küpse luu ekstratsellulaarne maatriks koosneb 35% orgaanilisest aineist ja 65% anorgaanilisest komponendist. Osteoblastide poolt produtseeritud kollageenkiud moodustavad raamistiku mineraalsete komponentide ladestumiseks ja vastutavad luu painduvuse ning tõmbetugevuse eest. Ladestunud anorgaaniline komponent on kristalliseerunud mineraalsool, mida nimetatakse hüdroksüapatiidiks, keemilise valemiga  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , ning mis annab luule kõvaduse ja surve-

<sup>39</sup> Kõnekeeles ka habraste luude haigus. See on kaasasündinud ning õnneks harva esinev arenguhäire, mida põhjustavad mutatsioonid teatud tüüpi kollageeni kodeerivates geenides. Haigust iseloomustavad skeletianomaaliad, sagedased luumurrud ning kuulmise, nägemise ja hambumuse häired – toim.

<sup>40</sup> Toodavad ja eritavad teatavat nõret ehk sekreeti – toim.

<sup>41</sup> Üldiselt mitmesuguste ainete imendumine; selles kontekstis luukoe lagundamine – toim.

tugevuse. Kollageeni ja mineraaloolade omaduste sobiv kombinatsioon loob luu peamised funktsionaalsed omadused. Selleks et luu- ja liigete implantaadid kasvaksid paremini luu külge, on tänapäeval nende implantaatide välispind kaetud hüdroksüapatiidiga.

Luurakkude funktsioonihäiretest saavad alguse peamised skeletisüsteemi haigused. Tavaliselt säilitatakse luu kvaliteet osteoblastide ja osteoklastide aktiivsuse tasakaalu tulemusel. Kui osteoklastid lahustavad luumaatriksit kiiremini kui osteoblastid toodavad uut maatriksit, muutub luu nõrgemaks ja tulemuseks on osteoporoos koos kõikide oma tüsistustega. Osteoblastide mutatsioonid põhjustavad deformeerunud või defitsiitse kollageeni tootmist ja luu väärarenguid, millest üks tuntumaid on *osteogenesis imperfecta* (OI). Osteoklastide aktiivsuse langusel võivad aga luud muutuda liiga tugevaks, kaotades oma elastsuse ja muutudes seeläbi väga hapraks.

### ***Osteogenesis imperfecta* olemus ja olulisemad uuringud**

*Osteogenesis imperfecta*, tuntud ka kui habraste luude haigus, on geneetiline haigus, mida põhjustavad peamiselt I tüüpi kollageeni sünteesi eest vastutavate geenide patogeensed variandid. OI on harva esinev haigus, mis esineb keskmiselt ühel inimesel kümnest kuni kahekümnest tuhandest. OI-ga patsientide peamine probleem on skeleti haprus (sagedased luumurrud) ja deformatsioonid. Patsientidel võib esineda ka mitmeid skeletiväliseid sümptomeid, nagu sinised skleerad,<sup>42</sup> kuulmise kaotus, hammastel *dentinogenesis imperfecta*,<sup>43</sup> samuti hingamisteede ja kardiovaskulaarsed tüsistused. Kuigi praeguseks on teada rohkem kui 20 erinevat tüüpi geneetiliste defektidega OI geeni, on üle 85% OI juhtudest põhjustatud geenide COL1A1 või COL1A2 autosomaalsetest domineerivatest<sup>44</sup> variantidest (vastavalt OMIM 120150 või OMIM 120160). Ülejäänud 15% on retsessiivsed<sup>45</sup> patogeensed variandid, mis paiknevad geenides, mis on seotud I tüüpi kollageeni regulatsiooni ja voltimisega, luurakkude ning rakuvälise maatriksi funktsioneerimisega (Binh, 2017; Zhytnik, 2019).

OI-alased uurimistööd baseeruvad Tartu ülikooli (TÜ) OI andmebaasil, mille loomist alustasime 1995. aastal seoses Katre Maasalu doktoritööga. Tänapäevaks sisaldab andmebaas ligikaudu 250 Eesti, Ukraina ja Vietnami päritolu OI perekonna informatsiooni. Andmebaas koosneb OI patsientidelt ja nende tervetelt

<sup>42</sup> Silma kõvakest – toim.

<sup>43</sup> Haigus, mille puhul hambad kaotavad värvi, võivad muutuda poolläbipaistvaks ning on nõrgad ja haprad – toim.

<sup>44</sup> Autosomaalne dominantne või domineeriv päritavus tähendab, et üks vanem kannab dominantset haigust põhjustavat geeni, teine mitte – toim.

<sup>45</sup> Autosomaalne retsessiivne pärilikkus tähendab sellise haiguse edasikandumist, mis üht defektset geeni kandval vanemal ei avaldu. Kui aga järglane pärib defektse geeni mõlemalt vanemalt, põhjustab see sageli haiguse raske vormi – toim.

sugulastelt objektiivse uurimise ja intervjuude käigus kogutud kliinilisest, fenotüüpselt, genealoogilisest informatsioonist ning bioloogilisest materjalist (peamiselt veri DNA/RNA uuringuteks). Nii kliinilise informatsiooni kui ka bioloogilise materjali kogumine toimus patsientide koduriikides. Andmekvaliteedi ühtluse, informatsiooni ja bioloogilise materjali käitlemise nõuetele vastavuse tagamiseks osales kõikide patsientidega tegelemise juures ka doktorantide Tartu ülikooli poolne juhendaja.

Perekondadevaheline ja -sisene fenotüüpne varieeruvus on *osteogenesis imperfecta*<sup>46</sup>ga isikutel äärmiselt suur ning kaasasündinud luude hapruse häirete spekter heterogeenne.

Fenotüübi kliiniliste ja radioloogiliste omaduste alusel jaotatakse OI-ga isikud viide kliinilisse OI tüüpi:

I tüüp – kerge mittedeformeeruv sinise skleeraga OI;

II tüüp – perinataalselt letaalne<sup>46</sup> OI;

III tüüp – progresseeruvult deformeeruv OI;

IV tüüp – tavaline OI normaalse skleeraga;

V tüüp – OI koos hüperplastilise kalluse (ehk rohke ja ülemäärane luukoe vohamine luumurru paranemise käigus) ja lupjumisega luudevahelistes membraanides.

OI genotüübi-fenotüübi korrelatsioonid eksisteerivad ainult teatud määral. Üldiselt on kvalitatiivsed kollageeni I tüüpi patogeensed variandid seotud raskema OI-ga (II, III, IV tüüp), samas kui kvantitatiivsed variandid põhjustavad peamiselt kergeid OI vorme (I tüüp). Kliiniline varieeruvus on tavaline paljude autosomaalsete domineerivate monogeensete häirete puhul. OI korral tekivad haige pereliikmetel sageli erineva ekspressiooniga luude hapruse fenotüübid, mis väljenduvad erinevas luumurdude arvus. Haiguse käik võib neil erineda ka skeleti deformatsioonide, kuulmislangukse, skleera värvuse ja liigeste hüpermobiilsuse poolest.

OI uuringud viidi algselt läbi populatsioonide kaupa. Täiendavaks eesmärgiks oli meie uuringutes süstematiseerida OI perekonnasisene ja perekondadevaheline fenotüüpne varieeruvus. Uurisime OI genotüübi-fenotüübi korrelatsioone Eesti, Ukraina ja Vietnami OI patsientidel. Tartu ülikooli OI andmebaasi leidude toetamiseks kaasati analüüsi avatud juurdepääsuga andmed Dalglesi OI variantide andmebaasist (Binh, 2017; Zhytnik jt, 2019c; Zhytnik jt, 2020a; Zhytnik, 2019).

Populatsioonide uuringul leidsime suuri erinevusi. Eesti perekondade puhul tuvastasime, et 90%-l OI patsientidest esinesid I tüüpi kollageeni patogeensed variandid ja enamik nendest põhjustas kollageeni kvantitatiivse defekti. Ukraina OI patsientidest 64% kandsid I tüüpi kollageeni patogeenset varianti, kuid nende

---

<sup>46</sup> Põhjustab loote või vastsündinu surma – toim.

hulgas oli kvalitatiivsete ning kvantitatiivsete kollageeni defektide arv peaaegu võrdne. Vietnami esines I tüüpi kollageeni mutatsioone 59,4%-l uuritud isikutest. Lisaks leidsime Vietnami patsientidel 17 geeni COL1A1 ja 10 geeni COL1A2 uudset varianti, mida ei ole varem andmebaasidesse kantud. *De novo* ehk patsiendi perekonnas esmakordselt tuvastatud mutatsioone täheldati 50%-l geeni COL1A1 mutatsioonidest ja 45,5%-l geeni COL1A2 mutatsioonidest. Vietnami populatsioonis ei olnud 57%-l patsientidest OI varasem esinemine perekonnas teada ja haigus ilmnis *de novo*. Avastatud suur uudsete patogeensete variantide hulk erineb varasemate uuringute andmetest. See näitas, et Vietnami OI patsiendid on unikaalsed nii fenotüüpide kui ka genotüüpide poolest. Oluliselt erinev OI mutatsioonide profiil Vietnami on seotud suure hulga retsessiivsete mutatsioonidega mitte-kollageeni geenides. Seetõttu viisime läbi mitte-kollageeni-OI patsientide geneetilise sõeluuringu harvaesineva OI vormi (V tüüp) tuvastamiseks. Veel mitme haruldase leiu uuringud on jätku-uuringute faasis (Zhytnik jt, 2019a; Zhytnik jt, 2019b; Zhytnik jt, 2020b).

Mitme haruldase OI tüübi (SPARC, LEPRE1) paremaks mõistmiseks on vaja täiendavaid uuringuid ja andmete kogumist. Praeguseks oleme leidnud 18 patsienti 13 perekonnast, kellel oli LEPRE1 (P3H1) geenis patogeenne variant. Kõik patsiendid olid pärit Vietnami erinevatest provintsidest, kuid kuulusid kinhi etnilisse rühma. Ühelgi perekonnal ei olnud perekonnas OI haiguse esinemist varem teada (Storoni jt, 2023; Zhytnik jt, 2022).

Olemasolev OI paradigma areneb kiiresti ja lüngad selle geneetilise häire mõistmisel täituvad jõudsalt. Genotüübi-fenotüübi raskusastme skaala põhjal õnnestus meil moodustada kollageeniga seotud OI fenotüüpsed rühmad. Samuti oleme tuvastanud potentsiaalse korrelatsiooni kollageeni defekti tüübi, geeni ja perekondliku fenotüüpsi varieeruvuse vahel. Perekonnasisene OI fenotüüpne varieeruvus korreleerus ainult kollageeni defekti tüübiga. Veelgi enam, praeguse uuringu tulemused annavad lisateavet vastavalt OI fenotüübi varieeruvusele perekonnas sõltuvalt genotüübist, kuna LoF patogeenseid variante kandvatel peredel on OI raskusastme varieeruvus dominantselt negatiivsete ehk DN-variantidega patsientidega võrreldes väiksem. Kuigi OI ei ole ravitav ning mutatsioonide rohkuse tõttu võtab ka geeniteraapia võimaluste areng veel kaua aega, siis aitavad geeniuuringud ning nende põhjal tehtavad seoseuuringud teha paremaid otsuseid mõne konkreetse OI vormi kirurgilise sekkumise ja meditsiinilise juhtimise kohta (Binh, 2017; Zhytnik, 2020c; Zhytnik, 2021).

Usume, et meie teadustööde tulemused aitavad paremini mõista OI fenotüübi muutumist, arendavad strateegiaid kollageeniga seotud OI-ga patsientide nõustamiseks tulevikus ja on olulisel kohal pereplaneerimisel, et kirjeldada ja vältida haiguse progresseerumise riski järgmistes põlvkondades.



## Osteosarkoomidest ja läbiviidud uuringutest

Osteosarkoom (OS) on kõige enam levinud esmane luukoe kasvaja, moodustades ligikaudu 20–40% kõikidest esmastest pahaloomulistest luukasvajatest. OS-i avaldumine on ligikaudu kolm juhtu miljoni inimese kohta aastas. Põhiline riskigrupp on puberteediealised noored. OS-il puuduvad spetsiifilised sümptomid, mis raskendab kasvaja varajast diagnoosimist. Esimesteks põhilisteks sümptomiteks on tavaliselt valu ja turse kasvaja piirkonnas. Enamasti tekib kasvaja jässete pikkade toruluude otstes: 56% juhtumitest ala- ning 10% ülajässete luudes. Metastaasid on väga sagedased: eeldatavasti 80–90% patsientidest esinevad diagnoosimise hetkel juba mikrometastaasid. Keemiaravi kasutusele võtmine 1970.–1980. aastatel parandas oluliselt OS-i patsientide elulemust. Enne keemiaravi kasutuselevõttu kirjeldati metastaase kopsudes ka pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist ligikaudu 80% patsientidest. Ühtlasi vähendas keemiaravi oluliselt amputeerimiste osakaalu arenenud riikides. Küll aga on nüüdisaegse taristu puudumise tõttu amputeerimine peamine sekkumise vorm OS-i ravis Vietnamis ka tänapäeval.

Biotehnoloogia, sh eriti oomika meetodite areng on toonud kaasa OS-i-teemaliste uuringute ja publikatsioonide arvu kiire kasvu. Need viivad lähemale OS-i patofüsioloogia mõistmiseni ning uute ravimisihmärke leidmisele. Ühtlasi on OS-i uurimine viinud tõdemuseni, et tegemist on molekulaarsete mehhanismide tasemel vägagi heterogeense haigusega.

Tartu ülikoolis oli selle valdkonna uurimistöo eesmärk uurida OS-i genoomi ja transkriptoomi, et tuvastada biomarkerite kandidaate ja uusi võimalikke haigusmehhanisme. Keskenduti ülegenoomsele geenide ekspressiooni võrdlemisele kasvajakoe ja samade indiviidide terve koe vahel, võttes arvesse ka võimaliku keemiaravi mõju. Põhilises fookuses oli nn transformeeriv kasvufaktor<sup>47</sup> TGF- $\beta$  ning antud signaalirajaga seotud geenid. Ühtlasi kirjeldati seni vähe uuritud genoomsete korduselementide ekspressiooni.

Luukoe proovid koguti kasvajate kirurgilise eemaldamise käigus. Lisaks kasutati formaliinis fikseeritud parafiini sisestatud koeproove patoloogiaosakondade arhiividest nii Vietnamist kui ka Tartu ülikooli kliinikumist.

Uuringute käigus leiti 5365 geeni, mille ekspressiooni erinevused OS-i kasvajakoe ja terve luukoe vahel olid statistiliselt olulised ( $FDR \leq 0.05$ ). Nende seast kõige väiksema  $FDR$ <sup>48</sup> väärtusega ehk statistiliselt kõige olulisemad (ehk

<sup>47</sup> Ka kasvufaktor beeta, ingl *transforming growth factor beta*; paljude rakkude poolt teatud sündmuste korral, nt rakkude paljunemine ja diferentseerumine, vabastatavate valguliste molekulide klass, mis liigitatakse tsütokiinide hulka, kõige rohkem esindatud luukoos – toim.

<sup>48</sup> *False discovery rate*, statistilise usaldusväärsuse mõõt; ekvivalentne nn  $p$ -väärtusega. Suurus  $1-FDR$  on tõenäosus, et kontrollitav hüpotees kehtib – toim.

usaldusväärsemad) olid muutused BTNL9, MMP14, ABCA10, ACACB, COL11A1 ja PKM2 geenide ekspressioonis. Erinevalt ekspresseerunud geenide signaali- ja metabolismiradade analüüsi tulemusena leiti, et kollageeni biosünteesi ja lagundamisega seotud geenid olid statistiliselt olulisel määral ülesindatud. Sellest võisime järeldada, et kollageeni lagundamise protsessil võib olla oluline roll osteosarkoomi patogeneesis ning see väärib edasist uurimist nii potentsiaalse biomarkerite allikana kui ka funktsionaalsel tasemel. Lisaks leiti keemiaravist tingitud ekspressiooni erinevused 22 geeni puhul, mille tulemusena kerkis samuti esile kollageeni biosünteesi protsess. Sellest johtub, et keemiaravi tulemusena võib toimuda ekstratsellulaarse maatriksi remodelleerimine.

Uurimistöö tulemustest valmis ka doktoritöö, kus kirjeldati esmakordselt erinevusi korduselementide ekspressioonis OS-i kasvajakoe ja terve luukoe võrdluses. Leiti 35 korduselementi<sup>49</sup>, mille ekspressioon oli kasvajakoes suurenenud, ning 47 elementi, mille ekspressioon oli kasvajakoes vähenenud. Kõige enam oli korduselementide ekspressioon OS-i proovides suurenenud satelliitjärjestuse kahe elemendi (SAR ja HSATII) ning lihtsa kordusjärjestuse ühe elemendi ((CATTC)n) puhul. Leitud tulemused täiendavad eelnevaid teadmisi korduselementide ja inimese endogeensete retroviiruste ekspressiooni muutustest pahaloomulistes epiteelkudede, idurakkude ja vereloome kasvajates ning avavad uusi potentsiaalseid uurimissuundi nii OS-i kui ka teiste kasvajate kontekstis (Ho, 2018; Rothzerg jt, 2020, 2021).

### **Osteoartroosi uuringutest**

Osteoartroos (OA) on kõige levinum liigesehaigus, millel ei ole tänaseni patogeneetilist ravi. Tõhusate ravimeetodite arendamise peamised väljakutsed on OA heterogeensus ja ebaselge patoloogia. OA-d, mida tavapäraselt tuntakse kui „vananemishaigust“, peetakse järjest enam krooniliseks põletikuliseks haiguseks. Oluline piirkond kõhrekahjustuste tekkes on kõhrealune ehk subkondraalne luu, aga ka liiges- ehk sünoviaalvedelik (SV), mida produtseerib liigeskapsli sisekest sünovia ehk sünoviaalmembraan (Tootsi jt, 2020; Bollmann jt, 2021; Kulkarni jt, 2021).

Uurisime põletikulist mehhanismi, mis on seotud sünoviaalvedelikuga ning mis on OA patoloogias põhiline põletikukoht. Tegime mitmetasandilise analüüsi, kasutades OA-st mõjutatud sünoviaalmembraani ja osteofüütide biopsiaid ning SV proove. Lisaks tegime rakupõhiseid analüüse, kasutades inimese monotsüütide rakuliine (THP1 ja U37) ning inimese vereloome tüvirakke. Bioloogiliste testide tulemuste toetamiseks viisime läbi valkude analüüsi ja SV immunofenotüüpimise ehk immunoloogiliste tunnuste kirjeldamise.

---

<sup>49</sup> DNA-s olevad piirkonnad, mis korduvad ja mida nimetatakse erinevalt.



Sünoviaalmembraani rakkude geeniekspressiooni uuring näitas püsivat põletikku OA liigestes. Suurem põletik haiguse varases staadiumis annab vältimatu tõuke kõhrkoe kiiremaks hävimiseks haiguse hilisemates staadiumides. Kõigi OA etappide SV-proovid, töödeldes neid koos THP1 ja U937 rakkudega, suutsid rakkudes esile kutsuda põletiku. Samas katses näitasime, et OA SV võib indutseerida immuunrakkude<sup>50</sup> eristumist ja toimida nišina, pakkudes olulist mikrokeskkonda, mis võimaldab immuunrakkude funktsionaalset aktiivsust ning põhjustab põletiku süvenemist ja kestmist. SV valguanalüüs paljastas mitmeid suures koguses esinevaid valke, mis võivad, nagu täheldati, indutseerida immuunrakkude eristumist. Tegime ka osteofüütide RNA-seq analüüsi, et uurida selles toimuvaid molekulaarseid ja rakulisi protsesse, eriti OA patoloogia kontekstis (Ingale jt, 2021) (joonis 1).

Ühes varasemas uurimuses kasvasime luurakke. Algmaterjali saamiseks kasutasime põlveliigese endoproteesimise operatsioonil (endoproteesimise operatsioone teeme üle tuhande aastas, seega materjali saamiseks ei ole probleeme, kui patsient on nõusoleku andnud) eemaldatud luukude ja OA käigus formeerunud luukasviseid ehk osteofüüte. Selgus, et osteofüüdist pärit rakud läksid sama kultivatsiooniprotokollu juures palju paremini kasvama. See ahvatles meid loomulikult läbi viima edasisi uuringuid, mille käigus selgus nuumrakkude<sup>51</sup> oluline roll OA patogeneesis.

Osteofüüdid on osteoartroosi selgeks tunnuseks ja väljendavad haiguse kliinilist progresseerumist, kuid osteofüütide varasemad uuringud olid fragmentaarsed ja nende osalemine OA olemuses oli selgitamata. Täheldasime, et osteofüütide kõhreline piirkond on SV-ga otseses kontaktis. Näitasime, et nuumrakkude invasiooni osteofüütidesse vahendab sünoviaalvedelik, sest tsirkuleerivad nuumrakkude eellased on nuumrakkude peamine allikas. Histioonid, S100A12, IgG kappa- ja lambda-ahelad on olulised nuumrakkude eelaste ja monotsüütide transformeerumisel vastavalt nuumrakkudeks ja makrofaagideks (joonis 2).

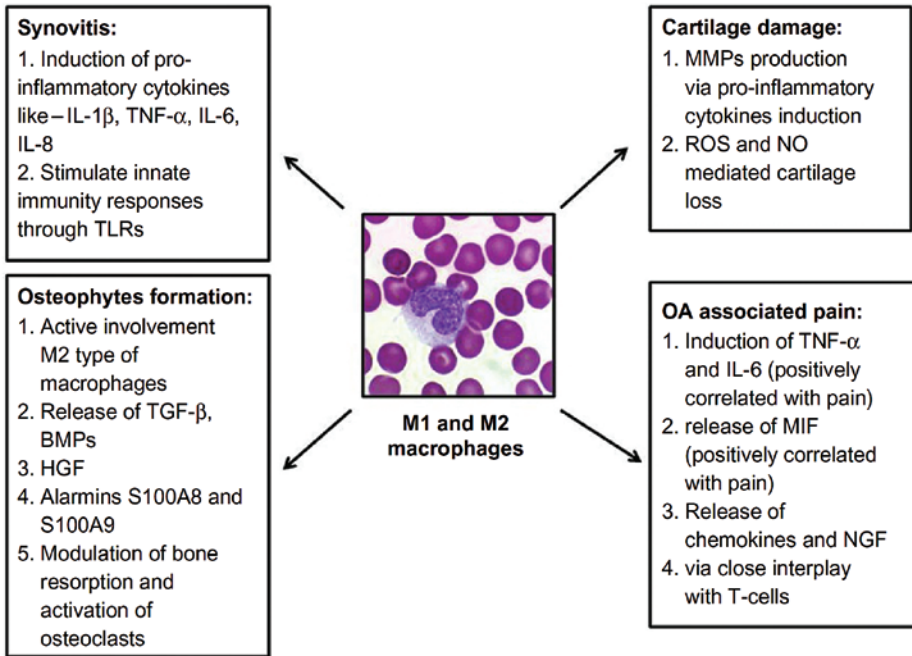
Geeniekspressiooni funktsionaalne analüüs näitas molekulaarsete ja rakuliste protsesside progresseeruvat aktiivsust luu ümberkujunemisel ja nuumrakkude tihedat seotust selles protsessis. See teadmine on OA patoloogias uus ja peaks olema arvesse võetud sobivate ravimeetodite kavandamisel (Kulkarni, 2022; Kulkarni jt, 2022).

---

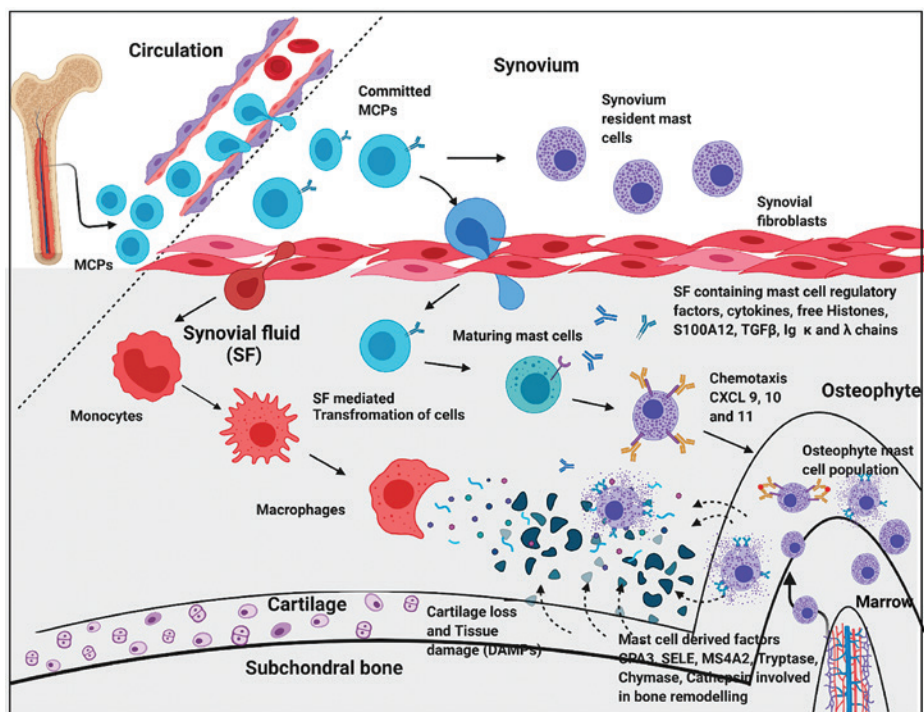
<sup>50</sup> Inimese immuunsüsteemi toimimise ja tõrgete kohta saab palju huvitavat teada akadeemik Raivo Uibo kirjutisest selle raamatu lk 47–68 – toim.

<sup>51</sup> Nuumrakkudeks ehk mastotsüütideks nimetatakse luuüdist pärinevaid välimises vereringes ringlevaid ning sidekoes resideerivaid monotsüütidesarnaseid rakke. Nuumrakud eraldavad bioaktiivseid molekule, mis osalevad põletikulisel vastusel, kaasasündinud immuunsüsteemi reaktsioonil ja koe paranemise protsessil – toim.

Ühtegi teadustööd ei saa teha ilma kaastöötajateta ja abelisteta. Paljud meie uurimused ja artiklid ei oleks valminud ilma professor Sulev Kõksi koostööt. Meil on olnud häid rahvusvahelisi koostööpartnereid, nagu professor Christoph Lohmann Magdeburgist ja Dimitra Misha Amsterdamist. Kindlasti ei ole vähem olulised kõik meie kaasuurijad-kaasautorid ja doktorandid. Kõigile neile suur tänu.



**Joonis 1.** Kokkuvõtte makrofaagide osalusest OA patoloogia kujunemisel. Rakkudel on sünoviidi ja proinflammatoorsete mediaatoritega tugev seos immuunvastuse aktiveerimisel. Makrofaagid osalevad kõhre lagunemisel MMP-1, 3 ja 9 vabanemisega, kuigi kaudne MMP-de stimuleerimine toimub proinflammatoorsete tsütokiinide ROS ja NO kaudu. Nemed on olulised ka osteofüütide formeerumisel, vabastades TGF- $\beta$  ja luu morfogeneetilisi valke (Kulkarni jt, 2021).



**Joonis 2.** Ülevaade nuumakkude tegevusest osteofüütide patogeneesis. Kujundanud ja koostanud Priya Gajanan Kulkarni, kasutades BioRender.com platvormi (Kulkarni jt, 2022).

## VIITED

Binh, H. D. 2017. Osteogenesis imperfecta in Vietnam. PhD thesis. University of Tartu Press.

Bollmann, M., Pinno, K., Ehnold, L. I., Märtens, N., Märtson, A., Pap, T., Stärke, C., Lohmann, C. H., Bertrand, J. 2021. MMP-9 mediated Syndecan-4 shedding correlates with osteoarthritis severity. *Osteoarthritis and Cartilage*, 29(2), 280–289, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.009>

Ho, D. X. 2018. Characterization of the genomic profile of osteosarcoma. PhD thesis. University of Tartu Press.

Ingale, D., Kulkarni, P., Electricwala, A., Moghe, A., Kamyab, S., Jagtap, S., Märtson, A., Köks, S., Harsulkar, A. 2021. Synovium-synovial fluid axis in osteoarthritis pathology: A key regulator of the cartilage degradation process. *Genes*, 12(7), 989, <https://doi.org/10.3390/genes12070989>

Kulkarni, P. 2022. Osteoarthritis pathogenesis: an immunological passage through synovium-synovial fluid axis. PhD thesis. University of Tartu Press.

Kulkarni, P., Harsulkar, A., Märtson, A-G., Suutre, S., Märtson, A., Kõks, S. 2022. Mast cells differentiated in synovial fluid and resident in osteophytes exalt the inflammatory pathology of osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 541, <https://doi.org/10.3390/ijms23010541>

Kulkarni, P., Märtson, A., Vidya, R., Chitnavis, S., Harsulkar, A. 2021. Pathophysiological landscape of osteoarthritis. *Advances in Clinical Chemistry*, 100, 37–90, <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.002>

Kõks, S., Wood, D. J., Reimann, E., Awiszus, F., Lohmann, C. H., Bertrand, J., Prans, E., Maasalu, K., Märtson, A. 2020. The genetic variations associated with time to aseptic loosening after total joint arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 35(4), 981–988, <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.11.004>

Rothzerg, E., Ho, X. D., Xu, J. K., Wood, D., Märtson, A., Kõks, S. 2021. Upregulation of 15 antisense long non-coding RNAs in osteosarcoma. *Genes*, 12(8), 1132, <https://doi.org/10.3390/genes12081132>

Rothzerg, E., Ho, X. D., Xu, J. K., Wood, D., Märtson, A., Maasalu, K., Kõks, S. 2020. Alternative splicing of leptin receptor overlapping transcript in osteosarcoma. *Experimental Biology and Medicine*, 245(16), 1437–1443, <https://doi.org/10.1177/1535370220949139>

Storoni, S., Celli, L., Zhytnik, L., Maasalu, K., Märtson, A., Kõks, S., Khmyzov, S., Pashenko, A., Maugeri, A., Zambrano, A., Celli, M., Eekhoff, E. M. W., Micha, D. 2023. Novel pathogenic variants in SPARC as cause of Osteogenesis Imperfecta: Two case reports. *European Journal of Medical Genetics*, 66(11), 104857, <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104857>

Zhytnik, L. 2019. Inter- and intrafamilial diversity based on genotype and phenotype correlations of Osteogenesis Imperfecta. PhD thesis. University of Tartu Press.

Zhytnik, L., Duy, B. H., Eekhoff, M., Wisse, L., Pals, G., Reimann, E., Kõks, S., Märtson, A., Maugeri, A., Maasalu, K., Micha, D., 2022. Phenotypic variation in Vietnamese Osteogenesis Imperfecta patients sharing a recessive *P3H1* pathogenic variant. *Genes (Basel)*, 13(3), 407, <https://doi.org/10.3390/genes13030407>

Zhytnik, L., Maasalu, K., Duy, B. H., Pashenko, A., Khmyzov, S., Reimann, E., Prans, E., Kõks, S., Märtson, A. 2019a. De novo and inherited pathogenic variants in collagen-related osteogenesis imperfecta. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(3), e559, <https://doi.org/10.1002/mgg3.559>

Zhytnik, L., Maasalu, K., Duy, B. H., Pashenko, A., Khmyzov, S., Reimann, E., Prans, E., Kõks, S., Märtson, A. 2019b. IFITM5 pathogenic variant causes osteogenesis imperfecta V with various phenotype severity in Ukrainian

and Vietnamese patients. *Human Genomics*, 13, 25, <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0209-3>

Zhytnik, L., Maasalu, K., Pashenko, A., Khmyzov, S., Reimann, E., Prans, E., Kõks, S., Märtson, A. 2019c. COL1A1/2 pathogenic variants and phenotype characteristics in Ukrainian Osteogenesis Imperfecta patients. *Frontiers in Genetics*, 10, 722, <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00722>

Zhytnik, L., Maasalu, K., Reimand, T., Duy, B. H., Kõks, S., Märtson, A. 2020a. Inter- and intrafamilial phenotypic variability in individuals with collagen-related Osteogenesis Imperfecta. *CTS – Clinical and Translational Science*, 13(5), 960–971, <https://doi.org/10.1111/cts.12783>

Zhytnik, L., Maasalu, K., Reimann, E., Märtson, A., Kõks, S. 2020b. RNA sequencing analysis reveals increased expression of interferon signaling genes and dysregulation of bone metabolism affecting pathways in the whole blood of patients with osteogenesis imperfecta. *BMC Medical Genomics*, 13, 177, <https://doi.org/10.1186/s12920-020-00825-7>

Zhytnik, L., Peters, M., Tilk, K., Simm, K., Tõnisson, N., Reimand, T., Maasalu, K., Acharya, G., Krjutškov, K., Salumets, A., 2021. From late fatherhood to pre-natal screening of monogenic disorders: evidence and ethical concerns. *Human Reproduction Update*, 27(6), 1056–1085, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab023>

Zhytnik, L., Simm, K., Salumets, A., Peters, M., Märtson, A., Maasalu, K. 2020c. Reproductive options for families at risk of Osteogenesis Imperfecta: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 128, <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01404-w>

Tootsi, K., Vilba, K., Märtson, A., Kals, J., Paapstel, K., Zilmer, M. 2020. Metabolomic signature of amino acids, biogenic amines and lipids in blood serum of patients with severe osteoarthritis. *Metabolites*, 10(8), 323, <https://doi.org/10.3390/metabo10080323>

## **Katre Maasalu**

Sündinud 9. jaanuaril 1968 Tartus

1983 Tartu 10. keskkool

1994 Tartu ülikool, arstiteaduskond (MD)

2003 Tartu ülikool, arstiteadus (PhD)

1994–1996 läbis Tartu Maarjamõisa haiglas internatuuri ning alustas ka haruldaste luuainevahetushaiguste uurimist. 1996 astus Tartu ülikooli doktorantuuri, et jätkata teadusuuringuid. Paralleelselt läbis ortopeedia residentuuri.

2002 alustas teadurina Tartu ülikooli traumatoloogia ja ortopeedia kliinikus ja 2013 aastast on ortopeedia kaasprofessor. 2015 valiti Hue meditsiiniülikooli (Vietnam) külalisprofessoriks. Alates 1. oktoobrist 2022 töötab SA Tartu Ülikooli Kliinikum ortopeediakliiniku juhina.

Teadustöö läbi kõikide aastate on olnud seotud haruldaste luuainevahetus-haigustega, aga lisaks ka osteoporoosi, artroosi jt skeletisüsteemi haigustega. Ta on seotud mitmete rahvusvaheliste haruldaste luuhaiguste uurimisprojektidega ning aidanud käivitada *osteogenesis imperfecta* uuringuid Ukrainas ja Vietnamis.

Katre Maasalu oli Eesti ortopeedide seltsi president 2015–2022. Kuulub alates 2020 Euroopa traumatoloogia ja ortopeedia föderatsiooni (European Federation of Orthopaedics and Traumatology, EFORT) juhatusse. Aastast 2021 EFORT-i teaduskomitee liige.

### **Aare Märtsen**

Sündinud 18. augustil 1958 Tartus

1976 Tartu 10. keskkool

1982 Tartu ülikool, arstiteaduskond

2006 Tartu ülikool, arstiteadus (PhD)

Töötanud Tartu ülikooli kliinikumis ja Tartu ülikoolis ortopeedina ja õppejõuna, kuid õpetanud ja teinud nädisoperatsioone Indias, Vietnamis, Tais. Teadustöö on pühendatud luuregeneratsiooni (jäsemete pikendamise), haruldaste haiguste (peamiselt *osteogenesis imperfecta* ja skeletikoe esmased pahaloomulised kasvavad), osteoporoosi ja liigeste endoproteesimise uurimisele.

Koostööprojektid on olnud Soomes, Rootsis, Saksamaal, Vietnamis ja Hollandis.

Osalenud Eesti ja rahvusvaheliste erialaseltside juhtorganite töös, sh Eesti ortopeedia seltsi presidendina, Põhjamaade ortopeedia föderatsiooni (Nordic Orthopaedic Federation, NOF) presidendina ja Euroopa traumatoloogia ja ortopeedia föderatsiooni (European Federation of Orthopaedics and Traumatology, EFORT) hariduskomitee teadusgrupi juhina.

Euroopa eriarstide ühenduse (Union of European Medical Specialists, UEMS) ortopeedia sektsiooni liige, Euroopa ortopeedia erialaeksami eksamikomisjoni liige.

Avaldanud üle 200 publikatsiooni, neist üle 60 klassifikaatori 1.1 artiklid.