

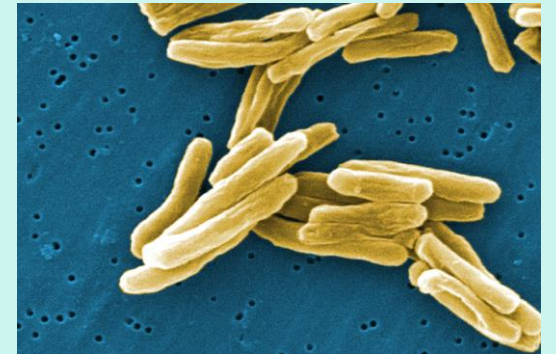
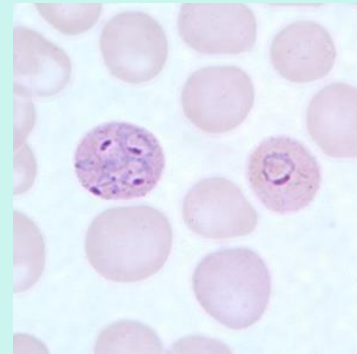


Geneetilised haigused vs nakkushaigused

Maria Keernik
Krista Lõivukene

Tartu Ülikooli Kliinikum, Ühendlabor

2021 Eesti Laborimediitsiini Ühingu Suvekool



Geneetilised haigused ja nakkushaigused

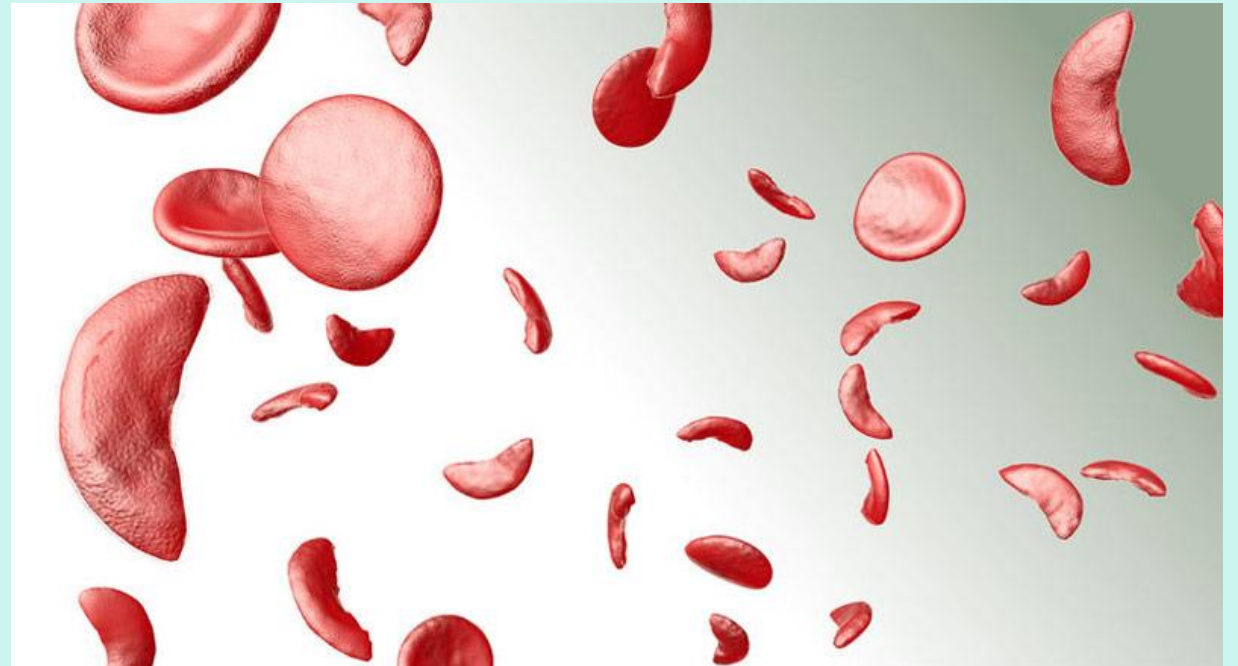
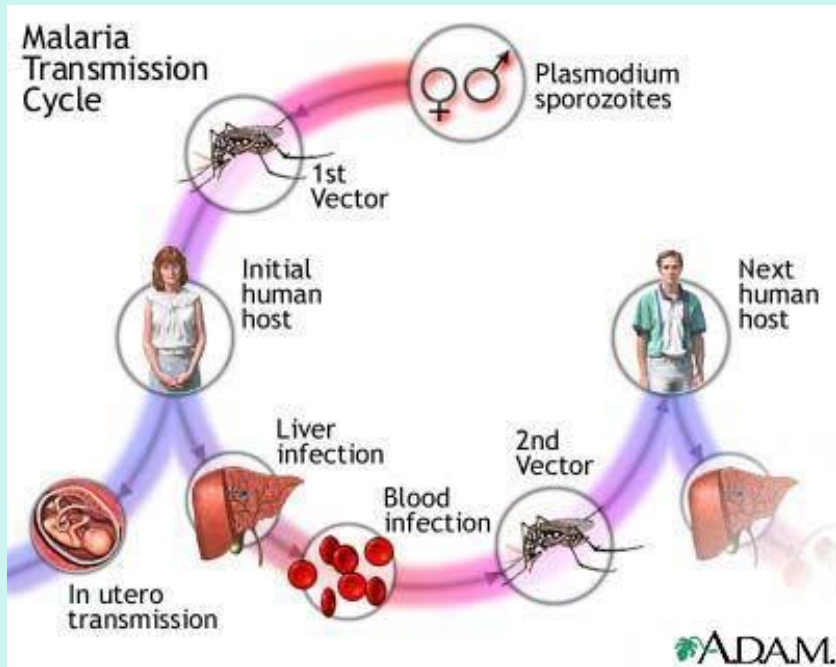


1. Geneetilised haigused on päritud. Nakkushaigused on põhjustatud mikroorganismide poolt
2. Geneetilised haigused on eluaegsed. Nakkushaigusest on võimalik paraneda
3. Geneetilistel haigustel puudub otsene ravim või ravi, ravi on sümptomaatiline ja vaevusi leevendav. Nakkushaigused: ravitavad antibiootikumide, antiviraalsete ja antiparasitaarsete preparaatidega.
4. Geneetilisi haigusi ei saa ennetada...kuid teatud olukordades on ennetus võimalik vanemate geneetiline testimine, antenataalne diagnostika, preimplantatsiooni diagnostika abil. Nakkushaigused: vaktsineerimine, hügieen



- 1. Malaaria ja sirprakuline aneemia**
2. Koolera ja tsüstiline fibroos
3. Tuberkuloos ja Tay Sachsi haigus

Malaaria ja hemoglobiinopaatiad



Malaaria



- **Haigustekitaja:** algloomad *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* ja *Plasmodium malariae*
- **Nakkuseallikaks** on nakatunud inimene. ja Lõuna-Ameerikas ahvid.
- **Ülekandjateks** inimesele on nakatunud emased *Anopheles*-säased
- **WHO andmeil pödes 2020. aastal malaariat 229 miljonit inimest ning igal aastal nõuab see haigus 400 000 inimest**

Kliiniline pilt

- Kõrge palavik, vappekülm, tugev higistamine, isutus, iiveldamine, oksendamine, pea-, lihase- ja liigesevalu, nõrkus, köha ja kõhulahtisus
- Ravita kujuneb raske haigusevorm ikteruse, neerukahjustuse, hüpotglükeemia, aneemia, atsidoosi, hingamishäirete ja entsefalopaatiaga. Palavikuhood korduvad iga päev, ülepäeva või igal kolmandal päeval
- Raskeim kulg on *P. falciparum*-malaaria korral, ravita võib 10-40% juhtudest lõppeda surmaga

Malaaria: lahendus

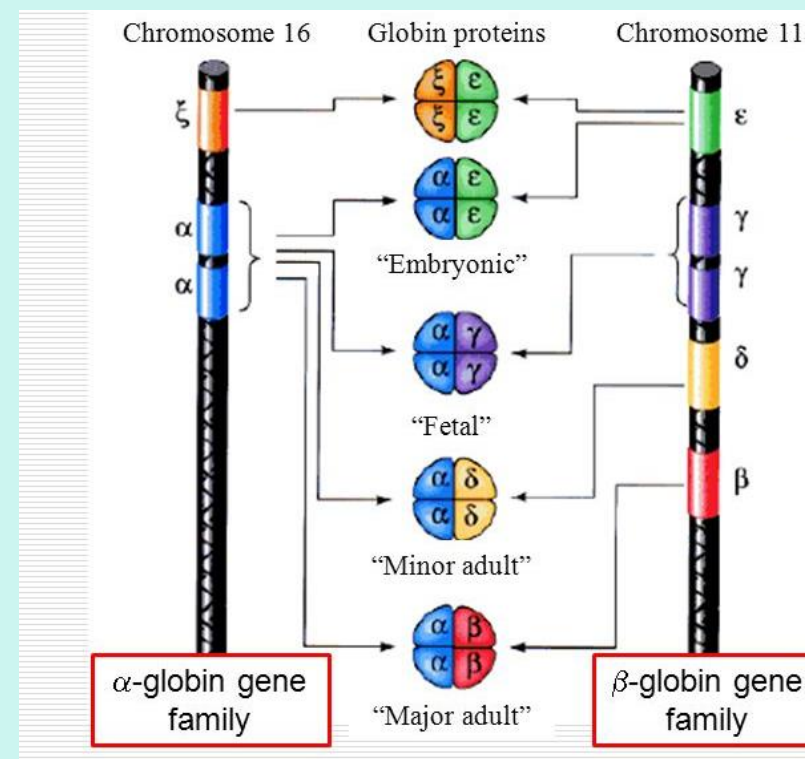
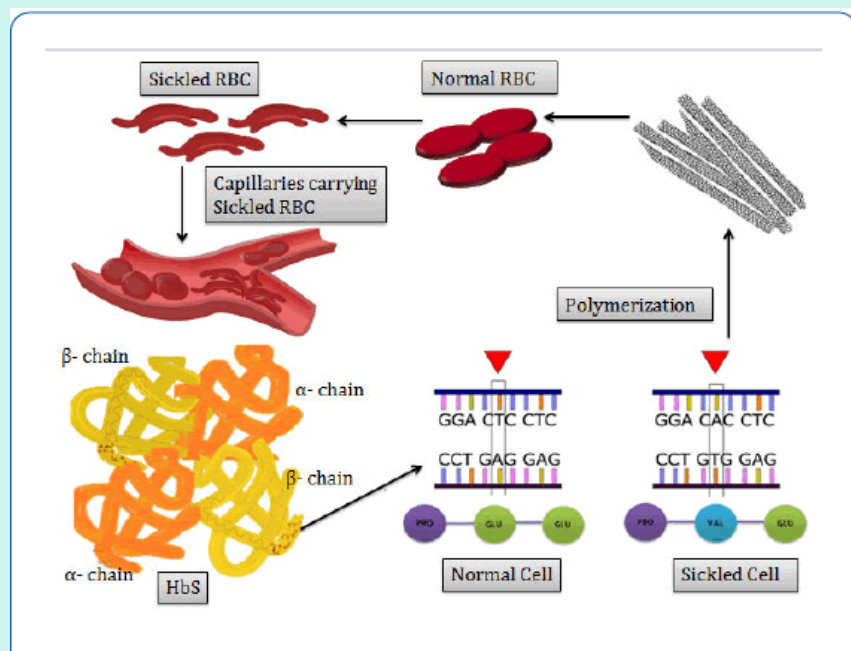


- Profülaktiline ravi
- Säasetõrje (riietus, sääsevõrgud, sääsetõrje vahendid jne.)
- Vaktsiin WHO on seadnud eesmärgiks 75% efektiivsusega malaariavaktsiini loomise aastaks 2030. Juba käesoleval aastal algavad MM-adjuvandiga vaktsiini R21 kolmanda faasi kliinilised uuringud, mis võivad kinnitada, et tõhus malaariavaktsiin on valminud loodetust varem (<https://eestiarst.ee/news/kliiniliste-uuringute-faasis-on-tohus-malaariavaktsiin/>).
- **Loomulik kaitse: sirprakuline aneemia?**

Hemoglobinopaatiad (Sirprakuline aneemia)



Vastsündinud	Täiskasvanud
HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) > 20-40%	HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) > 96,5%
HbF ($\alpha_2\gamma_2$) < 60-80%	HbF ($\alpha_2\gamma_2$) < 2,0%
HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) < 0,5-1,5%	HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) < 3,5%



*Genetic Counseling for the Future. Kwaku Ohene-Frempong, MD.
Children's Hospital of Philadelphia Sickle Cell Foundation of Ghana*

Chatterjee A, Agrawal A, Adapa D, Sarangi TK (2018) Sickle Cell Anaemia- A Synopsis of the Inherited Ailment. Arch Med Vol No:10 Iss No:2:6

Hemoglobinopaatiad (Sirprakuline aneemia)

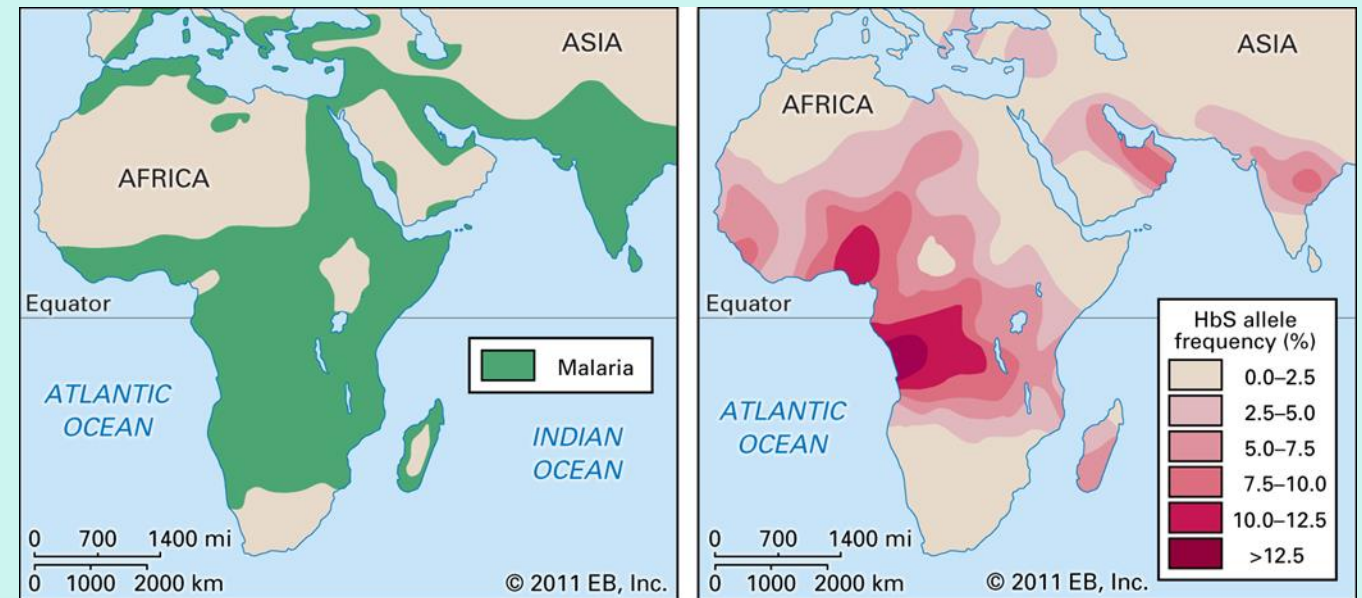
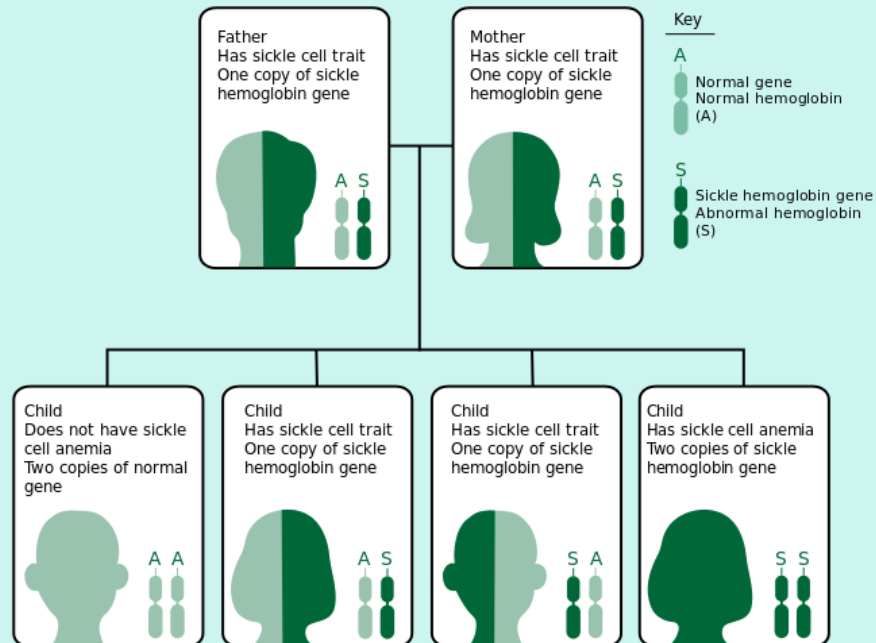


1. Kvalitatiivsed defektid

Hb AS = sirprakulise aneemia kandlus (90% kaitse)

Hb CC (70% kaitse)

Hb SS = sirprakuline aneemia



2. Kvanitatiivsed defektid

Talasseemia

Taylor SM, Cerami C, Fairhurst RM. Hemoglobinopathies: slicing the Gordian knot of Plasmodium falciparum malaria pathogenesis. PLoS Pathog. 2013

Mehhanismid mille kaudu hemoglobiinopaatiad kaitsevad raske malaaria infektsiooni vastu



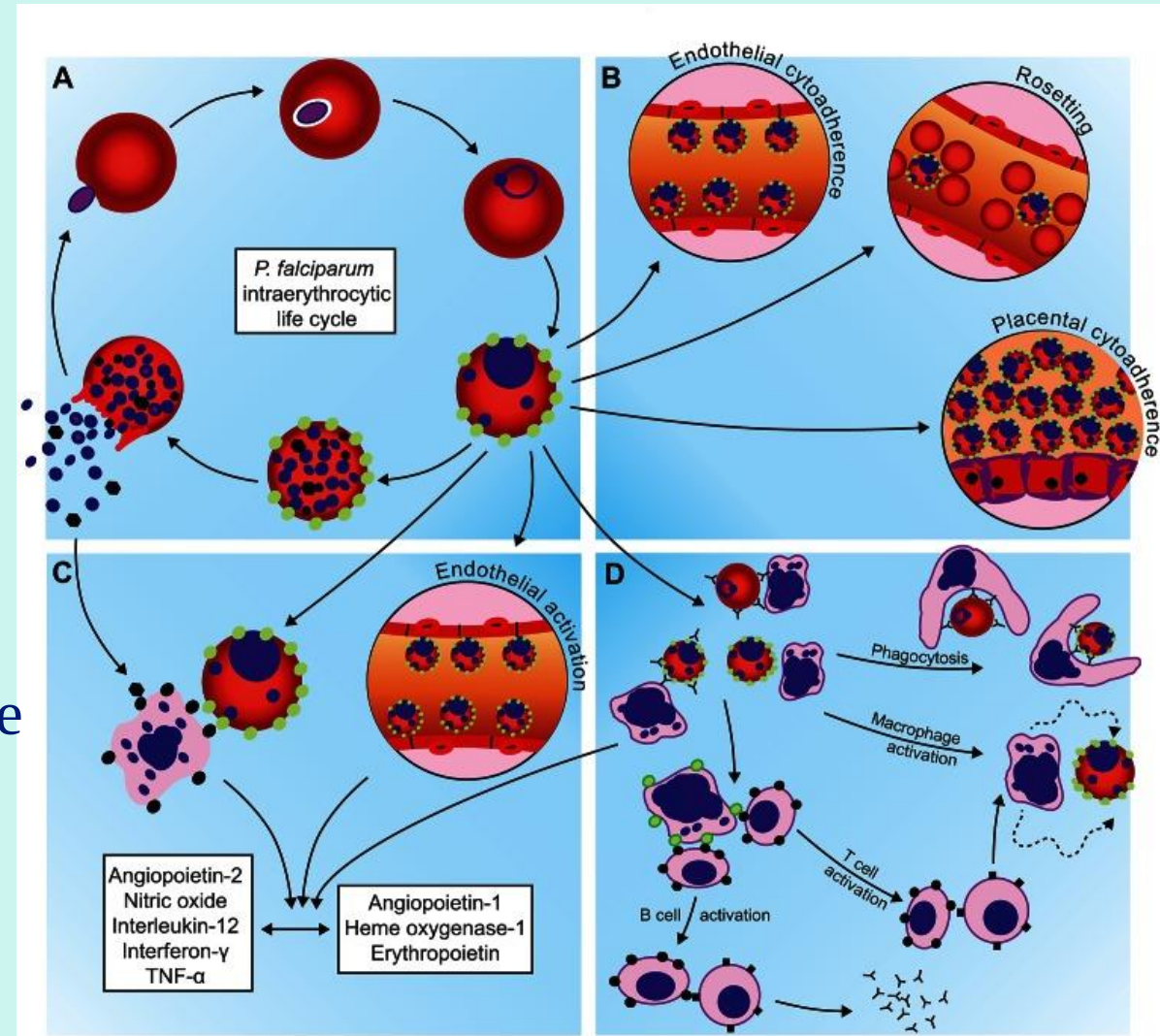
(A) Raskendatud algloom sisenemine erütrotsüüti ning järgnev areng selles

(B) Parasitaarsed mediaatorid

(C) Pro- ja anti-inflamatoorsete reaktsioonide tasakaal

(D) Võimendatud rakuline ja humoraalne immunvastus infitseeritud erütrotsüütide eemaldamiseks

(E) MicroRNA



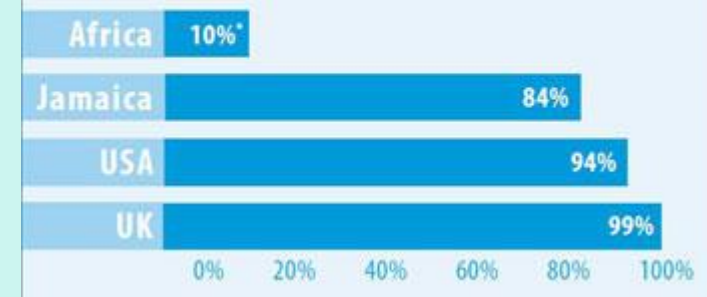
Taylor SM, Cerami C, Fairhurst RM. Hemoglobinopathies: slicing the Gordian knot of *Plasmodium falciparum* malaria pathogenesis. PLoS Pathog. 2013



Burden of Sickle Cell Disease

COUNTRY	SICKLE CELL BIRTHS/YEAR
Nigeria	91,011
Dem. Rep. Congo	39,743
Tanzania	11,877
Uganda	10,877
Angola	9,017
Cameroon	7,172
Zambia	6,039
Ghana	5,815
Guinea	5,402
Niger	5,310
Sub-Saharan Africa Total	242,187
Worldwide Total	305,773

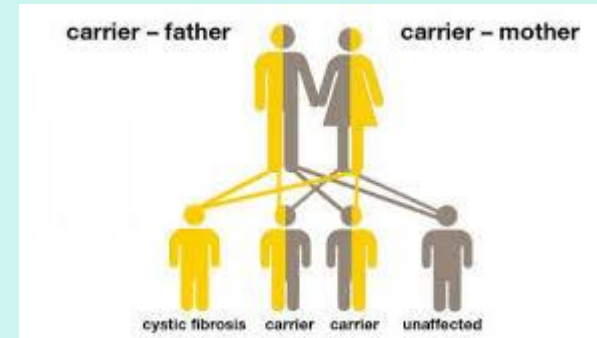
Childhood Survival for SCD





1. Malaaria ja sirprakuline aneemia
- 2. Koolera ja tsüstiline fibroos**
3. Tuberkuloos ja Tay Sachsi haigus

Koolera vs tsüstiline fibroos



Koolera



- **Tekitaja** *Vibrio cholerae*, serogruppidele 01 ja 0139 on iseloomulik epideemiline levik
- Serogruppi 01 kuuluvad kaks biotüüpi – klassikaline ja El Tor biotüüp
- **Nakkusallikas:** haige või haigusekandja

Kliinilised nähud

- Kõhulahtisus, roe on alguses vesivedel, kuid muutub riisitummi-taoliseks hallikasvalgeks vedelikuks. Oksendamine, iiveldus (võib mitte esineda)
- Lühikese aja jooksul kaotab organism palju vett ja mineraalsooli, tulemuseks on dehüdratatsioon, kehatemperatuuri ja vererõhu langus, krambid.
- Veri muutub viskoosseks, südame koormus suureneb, tekivad mikrotsirkulatsiooni häired, kudede hapnikuvaeguse ja metaboolse atsidoosi kujunemine, hüpokaleemia (lihaskramplikus, südametegevuse häired, kõhupuhitus sooleperistaltika nõrgenemisest tingitud).
- Seisundi süvenedes kujuneb välja hüpovoleemiline šokk.
- Suremus rehüdreeriva ravita 25%

Koolera: lahendus



- Hügieen: käed, toit ja vesi
- Rehüdreeriv ravi
- Vaktsiin: WHO soovitusel vaktsineerida ennast 3 nädalat enne ohupiirkondade piirkondade külastamist
- Antibiootikumid: doksütsükliin, asitromütsiin, tsiprofloksatsiin
- **Loomulik kaitse: tsüstiline fibroos?**

Tsüstiline fibroos

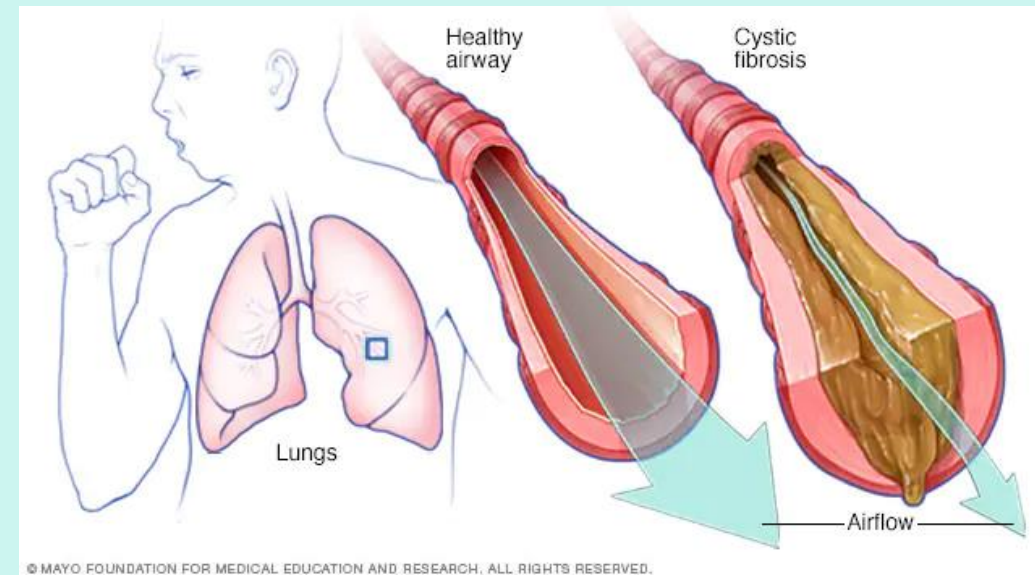


Tsüstiline fibroos (TF) on valge rassi hulgas kõige sagedasem autosoom-retsessiivselt päranduv haigus, Eestis on TF-i sagedus 1 : 7775 vastsündinu kohta (põhimuutuse kandlus 1:84)

TF-i põhjustavad mutatsioonid tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (CFTR) milles on kirjeldatud üle 1600 haigusseoselise muutuse.

Kliiniline pilt: sagedased haigestumised lapseas – kopsupõletikud, bronhiidid, pankreatiidid, diabeet, seedehäired.

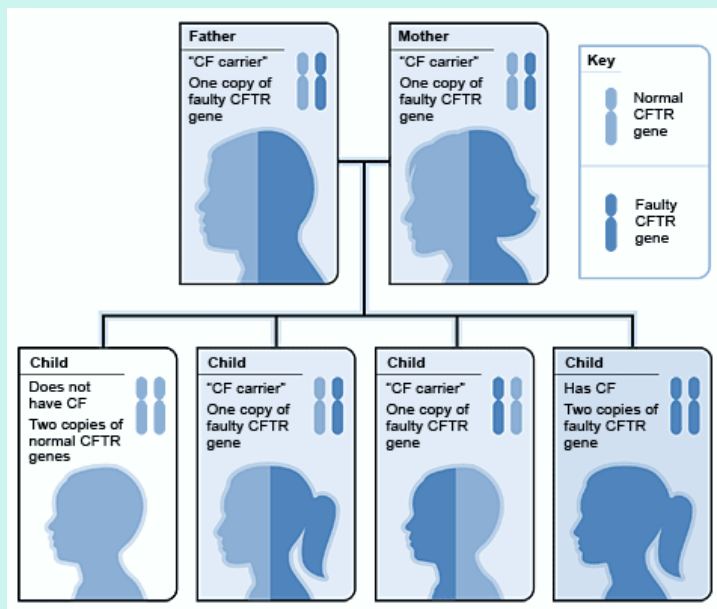
Peaaegu kõigil haigetel areneb välja krooniline kopsuhaigus ja siinuste krooniline infektsioon. 85-90% patsientidel esineb pankrease eksokriinne puudulikkus.



Tsüstiline fibroos ja kaitse koolera raske kulu vastu

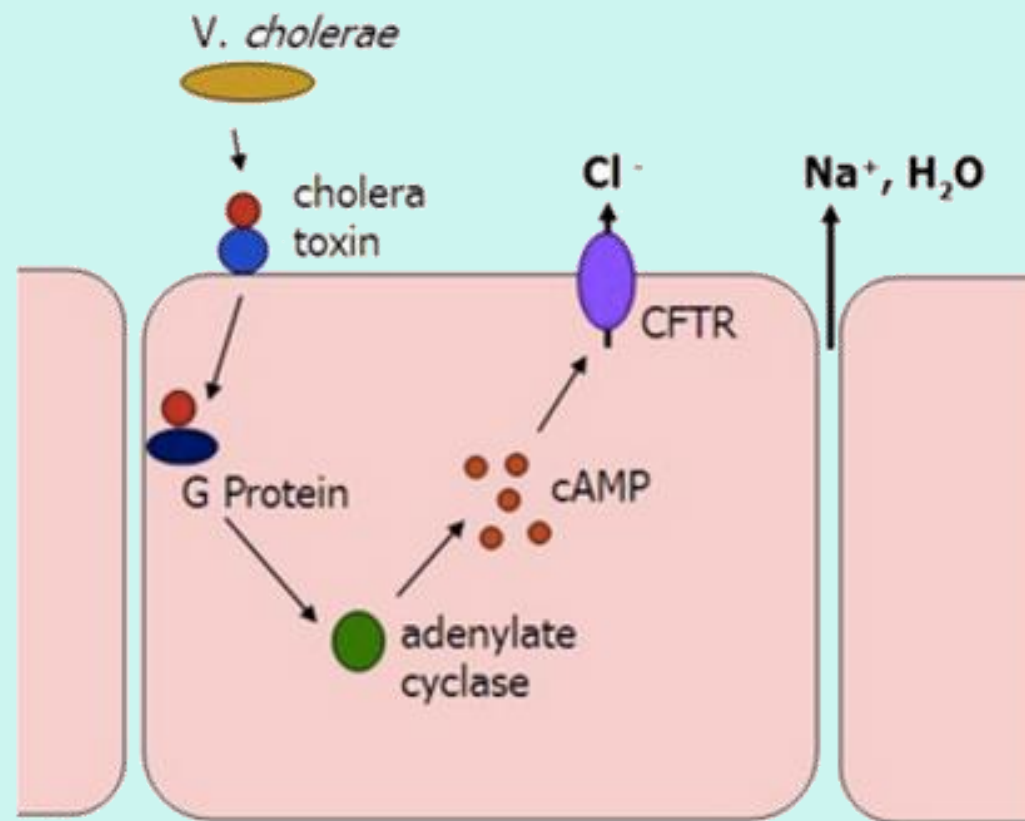


Heterosügootidel 50% vähem funktsionaalseid CFTR (Cl-kanaleid) ilma mingi kliinilise fenotüübita andes samas ka kergem koolera kulu



Ravi?

Koolera toksiini poolt põhjustatud massiivse sekretoorne diarröa ravi CFTR kanali farmakoloogiline inhibitsioon?

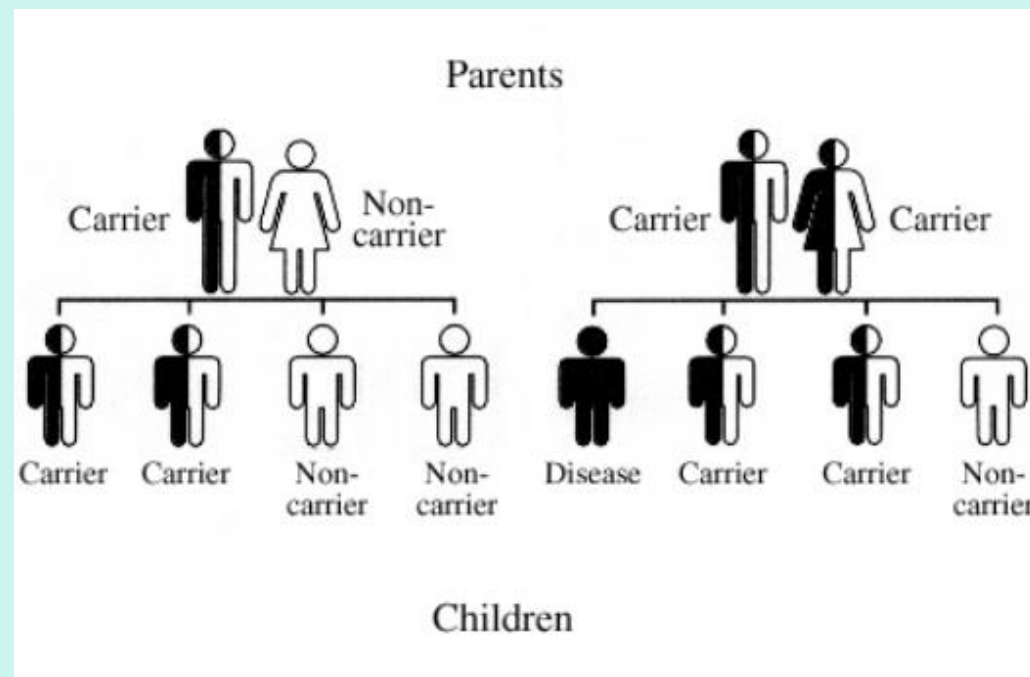


<https://www.khanacademy.org/test-prep/mcat/biological-sciences-practice/biological-sciences-practice-tut/e/virulence-factors-in-outbreak-strain-cholera>



1. Malaaria ja sirprakuline aneemia
2. Koolera ja tsüstiline fibroos
- 3. Tuberkuloos ja Tay Sachs haigus**

Tuberkuloos ja Tay-Sachsi haigus



Tuberkuloos



- WHO andmetel haigestub tuberkuloosi maailmas igal aastal hinnanguliselt kaheksa miljonit ning sureb kaks miljonit inimest, tuberkuloositekitajaga on hinnanguliselt nakatunud kolmandik kogu maailma elanikest
- **Haigustekitaja:** *Mycobacterium tuberculosis*
- **Nakkusallikas:** lahtist tuberkuloosi põdev haige (piisknakkus)
- **Kliiniline pilt:** kauakestev köha, rögaeritus, veriköha, valu rindkeres, palavik, öine higistamine, külmavärinad, isu- ja kaalulangus, väsimus

Tuberkuloos: lahendus



- Mittespetsiifiline profülaktika (toit, kaasuvate haiguste ravi jne.)
- Vaktsineerimine: *Mycobacterium bovis*'e elus nõrgestatud BCG vaktsiin
- Antibakteriaalne ravi, probleemiks ravi käigus tekkinud resistentsus, algselt resistentsete tüvede levik
- **Loomulik kaitse: Tay-Sachsi haigus?**

Tay-Sachsi haigus



Progresseeruv neuronite degeneratsioon: motoorsete võimete progresseeruv kadu, krambid, kuulmislangus, ataksia, düsfaagia, düsartria

Kolm alavormi:

1. Infantiilne. Letaalne lõpp tavaliselt enne neljandat eluaastat.
2. Juveniilne. Letaalne lõpp 5-15 eluaastal.
3. Hilise algusega. Tavaliselt mittefataalne.

Tay-Sachsi haigus

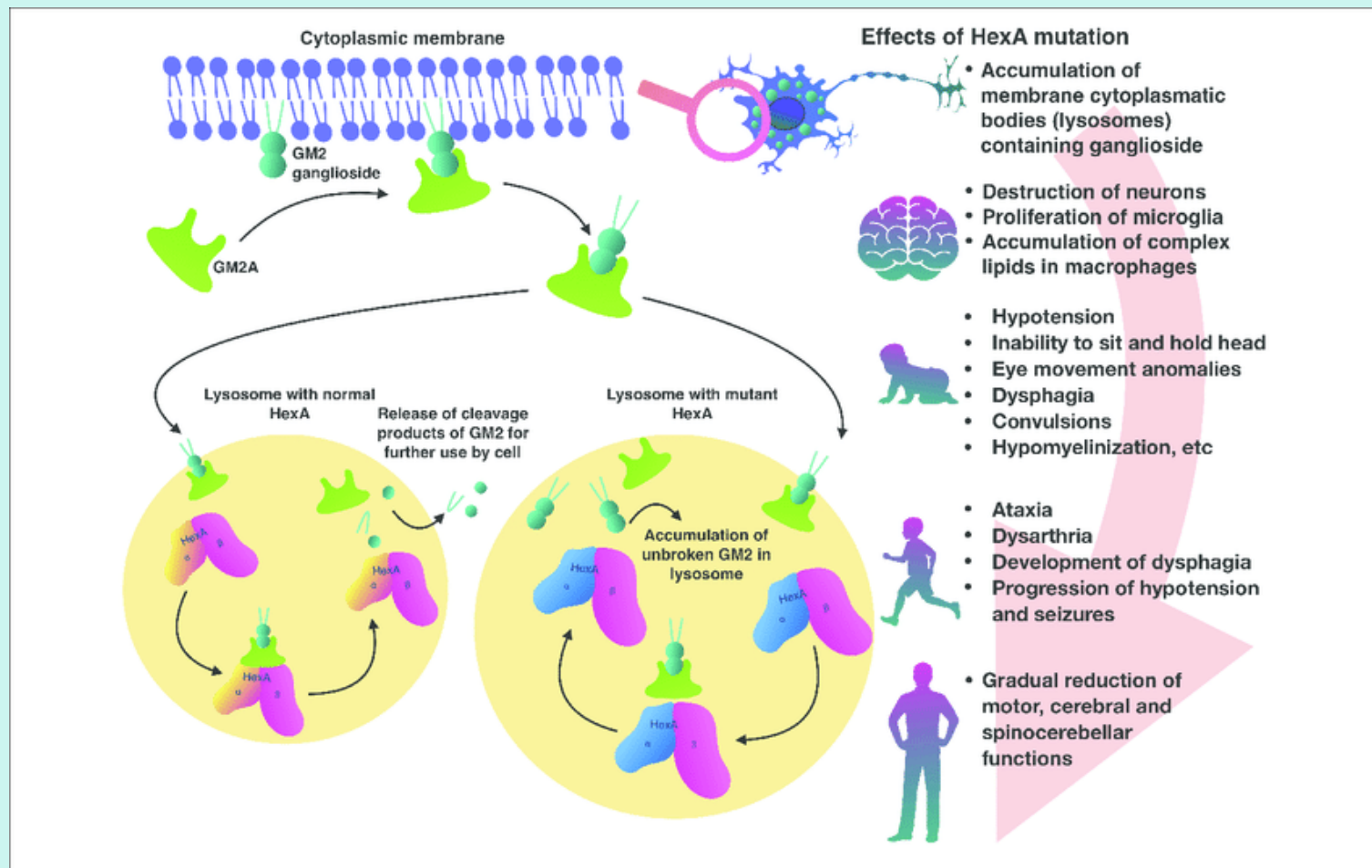


Autosoom-
retsesiivselt päranduv monogeenne
lüsosomaalne ladestushaigus.

Mutatsioon HEXA geenis (valk: β -
heksoosaminidaas A (HexA))

Askenazi juutide seas kandlus 1:27,
haiguse sagedus 1:3500 elussünni
kohta.

HexA ensüüm asub lüsoosoomides ja
vastutab lipiidi GM2 gangliosiidi
lagundamise eest. Ensüümi HexA
puudulikkuse korras GM2
gangliosiid kuhjub neuronites



Tay-Sachsi haigus ja kaitse tuberkuloosi vastu

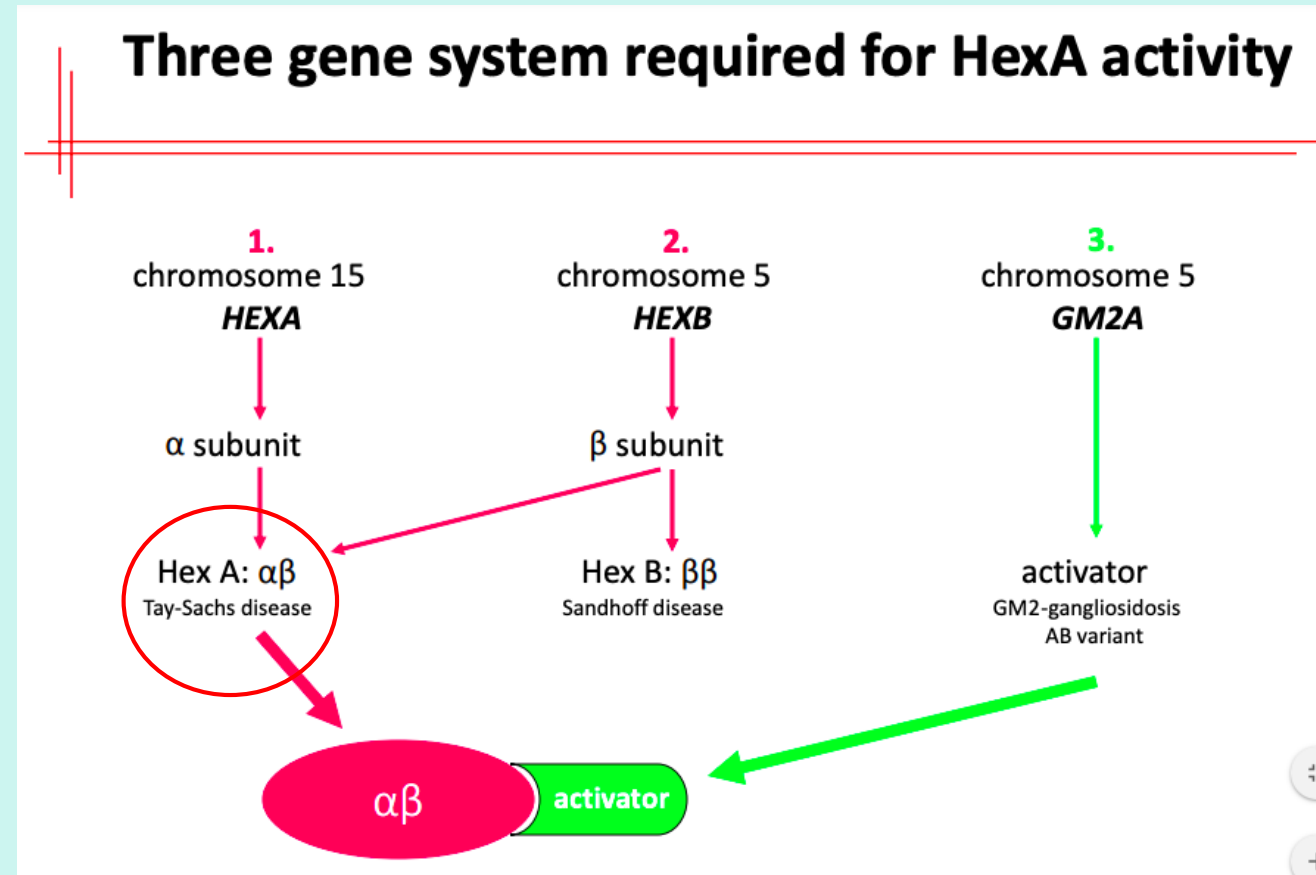


Tay-Sachs'i haigetel on HEXB geeni üleekspressioon ning suurenenud HexA valgu β -alaühiku tootmine

HexA β -alaühik on seotud mükobakterite vastase kaitsega

Ravi?

Seistes silmitsi ravimresistentse tuberkuloosiga... kas tuleviku ravi võib olla farmakoloogiliselt suurendatud HexA beta alaühiku tootmine?



Kokkuvõte



- Geneetilist haiguste ja mikrobioloogia vaheliste seoste mõistmine aitab kaasa potentsiaalsete ravimehhanismide leidmisele
- Teiste sarnaste „haigus-paaride“ avastamine on võimalik ja väga tõenäoline ("*Heterozygote advantage*")

Table 1 Summary of reported associations between human genes and COVID-19

Gene(s)	Polymorphism(s)	Chromosome location	Reported COVID-19 associations	Reference(s)
<i>ABO</i>	rs657152	9q34.2	Higher risk of infection for blood group A vs. non-A (OR 1.45, 95% CI 1.20–1.75, $P = 1.48 \times 10^{-4}$) and lower risk of infection for blood group O vs. non-O (OR 0.65, 95% CI 0.53–0.79, $P = 1.06 \times 10^{-5}$)	[7, 38, 39]
<i>ACE2</i>	p.Arg514-Gly	Xp22.2	Cardiovascular and pulmonary conditions in the African/ African-American population by altering AGT-ACE2 pathway	[49]
<i>ApoE</i>	rs429358-C-C (e4e4)	19q13.32	Severe disease independently of pre-existing dementia, cardiovascular disease, and type 2 diabetes	[32]
<i>HLA</i>	B*46:01 and B*15:03	6p21.33	Vulnerable to disease for <i>HLA-B*46:01</i> and cross-protective T cell-based immunity for <i>HLA-B*15:03</i>	[15]
<i>IFITM3</i>	rs12252-C/C	11p15.5	Mild-to-moderate disease requiring hospitalization	[35]
<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> , <i>XCR1</i>	rs11385942-GA	3p21.31	Severe disease (respiratory failure) (OR 1.77, 95% CI 1.48–2.11, $P = 1.15 \times 10^{-10}$)	[7]
<i>TLR7</i>	g.12905756_12905759del and g.12906010G>T	Xp22.2	Severe disease	[19]
<i>TMEM189</i> - <i>UBE2V1</i>	rs6020298-A	20q13.13	Severe disease	[17]
<i>TMPRSS2</i>	p.Val160Met (rs12329760)	21q22.3	Increased susceptibility to disease and for risk factors, e.g., cancer	[49]

Anastassopoulou, C., Gkizarioti, Z., Patrinos, G.P. et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics* 14, 40 (2020).



- Withrock et al. Genetic diseases conferring resistance to infectious diseases. Genes Dis. 2015
- Taylor SM, Cerami C, Fairhurst RM. Hemoglobinopathies: slicing the Gordian knot of Plasmodium falciparum malaria pathogenesis. PLoS Pathog. 2013
- Hou Y et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. BMC Med. 2020

"Ma olen osa jõust, kes kõikjal tõstab pead ja kurja kavatseb, kuid korda saadab head."

