

Doktoritööst laborimeditisiinis

Liisa Kuhi
kesklabori
juhataja,
laboriarst
Ida-Tallinna
Kesksaigla



29. augustil 2022 kaitsesin Tartu Ülikooli meditsiinivaldkonna kliinilise meditsiini instituudis doktoritöö teemal „Il tüüpi kollageeni neoepitoot C2C uriinis kui põlve osteoartriidi diagnoosimise ja kulu prognoosimise biomarker“.

Juhendajateks olid TÜ laborimeditisiini õppetooli professor Kalle Kisand ja emeriitprofessor Agu Tamm.

Väitekirja aluseks on kolm artiklitena vormistatud uurimistööd, mis on lugemiseks vabalt kättesaadavad veebis:

- 1) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266591312030090X>;
- 2) <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/7/1236>;
- 3) <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/1/164>.

Väitekirja ise on leitav TÜ digiarhiivis (<https://dspace.ut.ee/handle/10062/83110>).

Järgnevalt vastan küsimustele, mida minult doktoriõppe käigus (ja selle järel) on enim küsitud.

Miks on osteoartriidi (OA) uurimine aktuaalne?

Osteoartriidist on saamas 21. sajandi epideemia – inimeste eluea pikenedes, ühiskonnas eakate ja ülekaaluliste osakaalu suurenedes haigestumus üha sagedasem (umbes 0,3% aastas) – kasvab inimeste hulk, kel esinevad liigesevad ja sellega kaasnevad liikuvuse piirangud. Halvimal juhul kujuneb täielik liigese liikumatus.

Praegu on OA-st haaratud ligi pool miljardit inimest maailmas, kuid veel 20. sajandi keskpaigas oli OA-haiged kaks korda vähem. OA kulgu on isikuti erinev – osal kulgeb aeglase progressiivsega, osal OA muutuste süvenemise kiirenemise ja aeglustumise etapid vahelduvad, osal on aga progressioon võrdlemisi kiire. Õnneks kujuneb liikumispuue mõne (≤ 4) aastaga esimeste haigustunnuste ilmnemisest vaid väiksel osal (14%) haigetest, kuid praegu ei osata veel hästi ennustada, kellel see juhtub.

Kuna siiani haiguse kulgu modifitseeriv ravi puudub, on OA lõppjärgus enamasti oluliselt vaevusi leevendavaks ravimeetodiks liigeseasendus. See on paraku kulukas ja ressursimahukas ning ei anna kõigile oodatud tulemust. Sestap ongi vaja tõhusamat ravi, mille arendamiseks on aga oluline haigust paremini tunda.

OA käsitlemisel on viimase 30 aasta jooksul toimunud pöördelised muutused. Siiaamaani võime ajakirjandusest ja vanematest ravijuhistest lugeda osteoartriidist kui liigese kulumisest, kuid uuem erialakirjandus vaatleb hai-

guse patogeneesi osal juhtudest madala aktiivsusega põletikulise protsessina (nn vaikne tapja).

Teadagi on liigese vigastuse, vananemise, rasvumise, ka geneetika roll haiguse kujunemisel. Mis täpselt protsessi käivitab ja kulu vormi määrab, on teadmata. See on praegu kuum uurimisteema, sest selle tulemused võivad oluliselt mõjutada uute haigust modifitseerivate ravimite arendamist. Püütakse välja selgitada kliinilised fenotüübid ning soodustavate tegurite mõju haiguse kulule.

Miks on oluline uurida osteoartriiti laboratoorselt?

Biomarkereid kui protsesside objektiivseid indikaatoreid laiemas mõttes on mitmesuguseid: laboratoorselt määratavad ained (laborimarkerid), pildidiagnostilised kujutised, aga ka funktsionaalsete testide tulemused.

Kui pildidiagnostika kajastab liigese hetkeseisundit – juba toimunud protsessi lõpptulemit, siis laborimarkerid on pigem dünaamika näitajad – ilmestavad ainevahetust ja protsessi aktiivsust.



KAI KISAND

Rõõm vahetult pärast doktoritöö kaitsmist. Vasakult: juhendaja professor dr Kalle Kisand, doktorant Liisa Kuhi, oponent emeritprofessor dr Stefan Lohmander Lundi Ülikoolist, juhendaja emeritprofessor Agu Tamm.

Biomarkereid klassifitseeritakse nende kasutusala järgi, näiteks BIPEDS-i klassifikatsioon eristab diagnostilisi, prognostilisi, haiguse raskusastme, ravi efektiivsuse, ohutuse ja alles uurimisjärgus olevaid biomarkereid¹⁻⁵. Tavaliselt ei sobi üks biomarker kõigiks ülesanneteks, kasutusala tuleb määratleda uurimistööde abil – igaks eesmärgiks tuleb leida sobiv marker.

Diagnostilisel eesmärgil vajatakse OA-spetsiifilisi laborimarkereid haiguse väga varajases etapis, kui kliinilisi ja radioloogilisi muutusi ei ole veel kujunenud, kuid haigus on molekuulaarsel tasemel juba käimas. Selles etapis on muidugi tähtis tõhus ravivõimalus. Kuna ennetavat meditsiini peetakse tulevikumediitsiini suunaks, siis on oluline ka laboriuuringu(te) kui OA riskimarkeri(te) väljatöötamine.

OA laborimarkerite potentsiaalsed kasutusala on veel haiguse aktiivsuse määramine ja kulu prognoosimine nii haiguse alguses kui hilisemates etappides, isegi OA lõppjärgus liigeseas-

duse vajaduse valikul. Head prognostilised laborimarkerid võimaldaksid eristada patsientide alarühmi ehk endotüüpe (nt kiired progresseerujad), et neid siis erinevalt käsitleda.

Tavapraktikas on väljendunud OA diagnoositav kliiniliselt sümptomite ja objektiivse leiu põhjal (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>), millele tavaliselt lisatakse radioloogilised uuringud uurimishetkel esineva liigese kudede struktuurimuutuste kajastamiseks. Praegu kasutusel olevad laboriuuringud (näiteks CRP, UA, RF, CCP IgG) väljendunud OA diagnoosile midagi olulist ei lisa, kuid need abistavad teiste artriitide diferentsiaaldiagnostikas⁶.

Miks uurisin just põlve osteoartriiti?

Põlveliiges on inimese suurim ja koormatuim liiges, lisaks on see päris keerulise ehitusega, koosnedes kahest funktsionaalsest üksusest: tibiofemoraalliigese (TF) ehk sääreluu ja reieluu vahe-

lisest liigesest ja patellofemoraalliigese (PF) ehk põlvekedra ja reieluu vahelisest liigesest. Põlveliiges on üks sagedamini OA-st tabatud liigestest. Haigus võib kahjustada ühte või mõlemat põlve ja haarata kumbagi liigese funktsionaalset osa kas eraldi või raskematel juhtudel kombineerituna. Üpris sageli algab OA just PF-liigesest, mis on eriti suure koormuse all kükkasendist püsti tõustes.

Põlveliiges koosneb tüüpilistest sünoviaalliigese kudedest: sünoviaalkest, kõhr, kõhrealune (subkondraalne) luu ja sidemed (ligamendid), kuid selle koosseisus on veel kõhrele lähedase ehitusega meniskid ja põlvekedraalne rasvkude (nn Hoffa rasvapadi). OA korral võivad kahjustuda kõik liigese-koed, kuid kõhre lõhenemine ja õhenemine on OA-le tüüpiline.

Kahjuks pole enamasti teada, millist liigesekoest patoloogiline protsess algab – haigus algab hiilivalt ja varajane diagnostika on puudulik. Võimalik, et eri isikutel on algne kahjustunud kude

Liisa Kuhi doktoritööst juhendaja pilgu läbi

Mida öelda Liisa doktorantuuri ja kaitsmise kohta juhendaja vaates? Esiteks tahaks rõhutada Liisa suurt tublidust, töökust ja võimet end vajalikul hetkel kokku võtta. Meditsiinivaldkonnas ei ole tava-pärane, et kaitsmiseni jõutakse nominaalajal. Ühest küljest on see seotud terviseandmete keerukama ja aega nõudvama kogumisega (võrreldes nt hiirkatsetega), aga ka sellega, et sageli töötatakse juba kusagil tervishoiusüsteemis. Liisa on kogu oma doktorantuuri jooksul jätkanud kliinilise labori juhatamist ja suutnud ühildada selle raske ameti oma õpingutega. See on suur saavutus ja kindel eeskuju tulevastele doktorantidele – põhitöö kõrvalt on võimalik doktorantuur nominaalajal läbida!

Lisaks Liisa tublidusele on väga oluline just töökoha toetus, nii juhtkonna (siinkohas tahaks sooja tundega meenutada ITK kauaaegset juhti dr Ralf Allikveed) kui kolleegide mõistev suhtumine. Loomulikult on väga oluline pere toetus.

Laborimeditiini kui eriala arengut silmas pidades teeb eriti head meelt see, et doktorantuurst väljus värske teaduskraadiga laborimeditiini arst. Kraadiga laboriarste ei ole meil palju ja seetõttu ei jätku neid alati ka laborijuhatajate ametisse. Muidugi, teaduskraad ei anna kohe kindlust, et inimene sobib ülemuseks ja organisaatoriks, aga päris kindlasti avardab doktorantuuri läbimine silmaringi ja maailmavaadet ning on maailmas (sh Eestis) üldtunnustatud eeldus ka edaspidise iseseisva teadustöö tegemiseks ja selleks ka rahaliste vahendite taotlemisel.

Loodan, et doktorikraadi eduka kaitsmisega Liisa teadlasekarjäär ei lõppenud, vaid palju inspireerivat on veel ees. Soovin talle sellel huvitaval teel edu ja kordaminekuid!

Kalle Kisand
juhendaja

erinev ehk haigusel esinevad nn endotüübid. Liigesekoed (köhr, luu, sünoovia jt) on omavahel aktiivses metaboolses suhtluses, seetõttu mõjutab ühe koe kahjustumine ka teise koe funktsiooni ja terviklikkust ning haiguse väljendunud faasis võib leida muutusi praktiliselt kõigis liigesekudedes.

Vaatamata keerulisele ülesehitusele on põlveliiges oma suuruse, asukoha ja sagedase kahjustuse tõttu üks paremini radioloogiliselt kirjeldatud liigeseid, sealhulgas põlve OA (pOA) muutuste raskusastmete osas. See loob kindla aluse ka uute laborimarkerite uurimiseks. Samas ei pruugi haigus piirduda põlveliiges(t)ega, vaid on kirjeldatud ka hulgiliigeste OA-d. Selline süsteemne OA on suhteliselt vähe teadvustatud (ja diagnoositud) haiguse vorm, kuid seda tuleb süsteemsete (seerumi, uriini) biomarkerite analüüsil silmas pidada – biomarker võib vabaneda eri liigestest.

Miks just biomarker uC2C?

II tüüpi kollageeni neoepitop C2C uriinis (uC2C) on II tüüpi kollageeni (Kol2) lõhustumise marker. Kol2 koos agrekaaniga on kõhre peamised struktuuralsed valgud. Kol2 on spetsiifiline kõhrele, seda esineb peamiselt sünooviaalliigese kõhredes.

OA korral toimub alati kõhre kahjustumine, mille aluseks on kõhre struktuursete komponentide sünteesi ja lammutamise vahelise tasakaalu häirumine. Kol2 lammutamine algab kindlates molekuli kohtades kollageenaaside mõjul, kusjuures eri kollageenaasid tekitavad erinevaid Kol2 fragmente. Kollageenide sünteesi reguleerib omakorda tsütokiinide mõjutus – seega Kol2 fragmentide koosseis iseloomustab põletikuprotsessi mehhanismide keerukust! Kol2 lõhustumisel tekivad peptiidid satuvad verre ja neerude kaudu ka uriini.

Uuritud on mitmeid Kol2 biomarkereid (uCTX-II, C1,2C, TIINE, Coll2-1 jne), millel on erinev kliiniline seos pOA leidudega. Kol2 katkemisel peamise lammutuskoha juures moodustuvad esmalt kaks eri pikkusega peptiidi, millest pikemal moodustab ahela otsa uus antigeenne epitop – nn

C2C neoepitop. C2C tuvastamiseks on välja töötatud mitmeid ELISA meetodeid, kuid Kanada firmal Ibex õnnestus luua meetod (C2C-HUSA), kus kahe erineva C2C fragmendi piirkonnaga seostuva antikeha kasutamisega on saavutatud väga kõrge spetsiifilisus C2C määramiseks uriinis⁷. Seerumi C2C-HUSA ei ole näidanud seost OA muutustega. C2C-HUSA proovimaterjaliks sobib paremini teine hommikune uriin ja uriini erineva kontsentreerituse tõttu on vajalik uC2C väärtuste korrigimine kreatiniini kontsentratsioonile samas uriinis.

Uriini C2C (uC2C) kui Kol2 lagunemise markeri kasutusala OA korral on vähe uuritud, kuid esialgsed tulemused OA uuringutes on paljutõotavad. Seetõttu uurisin just C2C kasutust pOA diagnostikas Eesti populatsioonis.

Mida uC2C osteoartriidi korral näitab?

Minu uurimistulemused näitasid, et uC2C väärtusel pole mitte ainult üldist seost põlve OA (pOA) radioloogiliste muutustega (osteofüüdid, liigespilu kitsenemine), vaid uC2C väärtused suurenevad OA raskusastme süvenedes. See on oluline fakt, mis näitab, et Kol2 lagunemine intensiivistub OA ajalises kulus ja mitte ei vähene, nagu võiks arvata kõhre mahu vähenemist (kulumist) arvestades.

Oluline on ka see, et uC2C on tõusnud juba OA väga varajases staadiumis, kui radioloogilised muutused on tagasihoidlikud (nn preradioloogiline staadium, vastavalt Kellgren-Lawrence'i klassifikatsioonile aste ≤ 1). Oluline tulemus on ka see, et uC2C väärtus ennustab OA progressiooni – uC2C on oluliselt kõrgem neil, kel kolme järgneva aasta jooksul radioloogilised muutused süvenevad.

Naistel on need seosed ilmekamad kui meestel. Sellise „soolise ebavõrdsuse“ põhjust ei oska täielikult selgitada. Meestel esinebki haigust poole harvemini ja ei ole välistatud võimalus, et meestel kulgevad OA patogeneetilised protsessid naistest erinevalt, sellele on vihjeid varasemast Eesti uurimisrühma tööst⁸.

Üllatavad olid tulemused ka liigeseasenduse operatsiooni läbinud patsientidel. Vastupidiselt oodatule ei vähenenudki kõigil opereeritud üks aasta pärast operatsiooni uC2C tase operatsioonieelse tasemega võrreldes, mida võiks eeldada eemaldatud liigesepinda (kõhre) arvestades. Kolmandikul opereeritud uC2C väärtus hoopis suurenes ja tõenäoliselt on neil käimas OA süvenemine teistes liigestes. Võimalik, et need isikud vajaksid teistsugust käsitlust, näiteks lisaks lokaalsele ravile (st ühe põlveliigese ravile) OA-d modifitseerivat ravi haiguse süvenemise vältimiseks muudes liigestes.

Minu doktoritöö näitas, et uC2C võiks olla sobiv kandidaat (vähemalt naistel) varajase diagnostilise ja prognostilise markeri väljatöötamiseks. Ent saadud tulemused tekitasid mitmeid küsimusi ja mõtteid uuteks uuringuteks.

Kas biomarkerit uC2C on võimalik nüüd kliinilisse kasutusse võtta?

Kliinilisse praktikasse rakendamisest on siiski vara rääkida. Teekond biomarkeri avastamisest kliinilisse kasutusse võtmiseks on pikk ja aeganõudev, selleks võib kuluda isegi aastakümneid. Maailma senine kogemus on näidanud, et avastatud biomarkeritest väga vähesed jõuavad valideerimisfaasi, milles sisaldub nii analüütilise kui kliinilise võimekuse hindamine. Kliiniline hindamine ehk kvalifitseerimine peab suutma tõendada kliinilist kasutusala.

Minu kasutatud IB-C2C-HUSA™ on IBEX Pharmaceuticals'i väljaarenduses kommertsiaalne meetod (<https://www.ibex.ca/collagen-elisas/ib-c2c-husa/>), millel on enamik analüütilise võimekuse näitajatest hinnatud ja kirjeldatud, kuid puudub IVD-märgis.

Selle meetodiga on ühele suurele populatsioonile määratletud ka referentsvahemikud, ka on uuritud ööpäevast variatsiooni isikuti. Pikemaajalise bioloogilise variatsiooni ja isikutevahelise variatsiooni kohta andmeid pole. C2C kliinilise kvalifitseerimise kohta on aga olemas ainult üksikud uuringud. Sarnaseid tulemusi peavad suutma

Liisa Kuhi – teaduste doktor

Liisa Kuhi kuulub meie residentide esimesse lainesse (õpingud 1990ndatel), kes on kujundanud Eesti laborimeditiini tänase näo. Töökus ja avatus uue suhtes on teda iseloomustanud läbi aastate. Esimesed uurimused lähtusid oma labori tööst enam kui 10 aastat tagasi.

Tänapäeva teaduslikke töid ei tehta enamasti üksinda, vaid kollektiivis. Liisa uuris oma väitekirjas osteoartriidi (OA) ühe uusima biomarkeri C2C käitumist keskealistel, st selle haiguse mõistes noorepoolsetel inimestel. Nimetatud biomarkeri töötasid välja Kanada firma IBEX Pharmaceuticals spetsialistid, kes olid huvitatud (nagu firmad ikka) oma toodangu võimalikult kiirest testimisest usaldusväärsel kliinilisel materjalil. Just sellist võimalust pakkus meie Lõuna-Eesti populatsioonil 15 aasta vältel kogutud kohort. Esimesed katsed (2013–2014) näitasid, et biomarkeri eritumist uriiniga tuleb eelistada sama markeri verest määramisele. Seega oli hea põhjus uuringuid jätkata.

uC2C diagnostilist ja prognostilist väärtust põlve OA eri astmete puhul sai Liisa selgitada kasutades nende haigete pikema aja jooksul kogutud materjali meie biopangast. Täiesti uudne teadusmaailmale oli Liisa viimane tööloik – uC2C käitumine OA-haigetel, kes said uue põlveliigese tänu ortopeedilisele vahelesegamisele haiguskäiku. Tuginedes oma tulemustele oli Liisal põhjust ja võimalus korduvalt esineda rahvusvahelistel konverentsidel. Mulle tundub, et keerukaim neist oli veebiettekannet COVID-i tõttu ära jäänud OARSI maailmakongressi ettekannete asendusena 2021. a märtsis. Pärast seda soovis isegi kongressi president meiega pikemalt kohtuda Skype'i kaudu, küllap esinemine avaldas muljet. Liisa Kuhi on saanud rahvusvahelise OA biomarkerite „klubi“ arvestatavaks liikmeks, kelle töid tellivad lausa mitmed ajakirjad.

Akadeemik Ain-Elmar Kaasik on korduvalt rõhutanud, et iga meditsiinieriala arenguks on vaja, et teatav hulk kõrgeima kvalifikatsiooniga spetsialiste jõuaks ka doktorikraadini. Täna on hea tõdeda, et Liisa Kuhi näol on meil taas üks doktorikraadiga kolleeg rohkem. Seega on tema isiklik kasvamine panuseks ka Eesti laborimeditiini erialal kui terviku arengusse.

Agu Tamm
juhendaja

näidata uuringud eri populatsioonidel, lisaks retrospektiivsetele uuringutele on vaja prospektiivseid uuringuid.

Kas varem on ka teisi OA biomarkereid Eestis määratud?

Põlveliigese OA biomarkerite uurimustel Eestis on vähemalt 20-aastane ajalugu. Professor Agu Tamm ja dr Ann Tamm alustasid populatsiooniurimuga 2002. aastal, sellest saadik on loodud mitme isikuterühma alusel mahukas andme- ja proovikogu.

Materjalide kogumisel olid kaasatud ka mitmed laborimeditiini residentid, kellest dr Jaanika Kumm (2012) ja dr Irina Kerna (2014) kaitsesid seda andmestikku kasutades oma doktoritööd.

Mõlemad uurisid ka OA-ga seotud laborimarkereid. Jaanika analüüsis nii luukoe- (sPINP, sOC ning sCTX-I) kui kõhremarkereid (sPIIANP, uCTX-II,

sCOMP) pOA korral. Irina keskendus ADAM12 (desintegriin ja metalloproteidaasi domään 12) ja CILP (kõhre keskmise kihi proteiin) uuringutele pOA geneetiliste riskifaktoritena, aga ka ADAM12 ja CILP1 valkude seostele pOA-ga.

Professorite Agu Tamme ja Kalle Kisandi juhitud OA töögrupp on avaldanud rohkem kui 20 OA uurimisega seotud artiklit. OA biomarkerite uuringuid on viimase kümne aasta jooksul tehtud ka Tartu Ülikooli teistes üksustes (traumatoloogia ja ortopeedia kliinik, histoloogia õppetool jt).

Miks on põnev tegelda praktilise laboriarsti töö kõrvalt teadustööga?

Teadustööd tehes saab otsida ja katsetada uusi suundi, luua uut teadmist. Kui labori igapäevapraktika nõuab

küllaltki reglementeeritud lähenemist, siis teadustöös on võimalus minna rajalt kõrvale.

Väga huvitav on lugeda töid, mida teised on mõne teema kohta juba teinud, ja leida kohti, kuhu oma uuringutega midagi lisada. Kahtlemata on võimalus uurimistööid teha ka juba praktikasse rakendatud laboriuuringute kohta, sest on vaja andmeid, kuidas analüüsid töötavad päris elus ja Eesti populatsioonis. Seda olemegi ITK kesk-labori kolleegidega teinud ja tegemas.

Doktorantuuri ei koosne aga ainult uurimistöö osast (töö kaitsmiseks on nõutud vähemalt kolm artiklit), vaid ka õppetööst. See annab väga hea võimaluse õppida juurde uurimistööde kavandamist, analüüsimist ja ka artiklite kirjutamist. Seega kujutab doktorantuuri endast huvitavat, kuid ikka väga ajamahukat tegevust. Doktorantuuri nominaalajas (neli aastat) on sellega võimalik hakkama saada, kui on hea teema ja piisav huvi.

Väga oluline on pere ja töökoha toetus. Siinkohal tuleb rõhutada ITK juhtkonna väga toetavat suhtumist kogu doktoriõpingute ajal – dr Ralf Allikvee pidas teadustöö tegemist tähtsaks ja arendavaks.

Oma kogemustele toetudes võin öelda, et teadushuvi tekkimisel ja püsimisel on esmatähtis uurimistöö teema köitvus. Pean tunnistama, et minu uurimisteema muutus doktorantuuri käigus mulle palju jõukohasemaks ja laborimeditiiniga tihedamalt seotuks.

Tagasi vaadates tundus doktorantuuri õpingute maht alguses ehmatavalt suur, jagunedes kohustuslikuks ja valikainete osaks. Tegelikult osutusid need kursused väga huvitavateks, oskasin neid hoopis rohkem nautida kui omaaegseid õpinguid arsti diplomieelses õppes. Üldine õhustik tundub olevat palju vabam kui tollal.

Tore oli õppida koos endast pea-aegu poole noorematega, aga omaeliste doktorantidega suheldes oli hea tõdeda, et mõni osa õpitavast on kergemini omandatav üldiste kogemuste tõttu.

Osa õppeaineid sai teha distantsõppena juba ka enne COVID-it, mis mulle kui tallinlasele väga sobis.

Põhijuhendaja Kalle Kisand andis kasulikke näpunäiteid – teha suurem maht õppetööst esimestel aastatel korraga ära ja pühendada iga päev vähemalt üks õhtutund doktorantuurile (järjepidevus!). Nii tegingi õppetööd kui ka uurimistööd valdavalt õhtuti ja nädalavahetustel.

Omaette huvitav kogemus oli mulle katsete tegemine teaduslaboris, siinkohal suur tänu bio- ja siirdemeditiini immunoloogia osakonnale, mille laboripinda ja -seadmeid mul lahkelt lubati kasutada. Katsetusi sai tehtud mõnevõrra ka ITK immunoloogia laboris, seega kolleegid nägid ja elasid kaasa minu tegemistele – veel kord siirad tänusõnad nende toetuse eest.

Uurimistöö analüütiline ja artiklite kirjutamise osa nõuab keskendumiseks ja süvenemiseks aega. Üldiselt ongi aja leidmine tavaliselt kõige keerulisem, kui töötad põhikohaga kliinilises laboris.

Siinkohal pean mainima, et mind aitasid mingil määral COVID-i-aegsed piirangud, kuigi põhitööl oli siis just eriti palju kohustusi.

Samas takistas COVID mul osalemast OARSI (Rahvusvaheline Osteoartriidi Teadusuuringute Ühing) maailmakongressil 2020. kevadel – pidin seal tutvustama suulise ettekandega oma esimese artikli tulemusi. Kongress tühistati (mitte ei lükatud edasi), aga õnneks alustati mitmele kuule jagatud veebiettekannete (e-esinemiste) korraldamisega OARSI liikmetele. Nii pakuti mullegi võimalust esineda biomarkerite sessioonil – sain selle kogemuse võrra rikkamaks.

Kokkuvõttes olen väga tänulik oma juhendajatele professoritele Kalle Kisandile ja Agu Tammele sellesse põnevasse töösse kaasamise ning pühendunud ja entusiastliku juhendamise eest!

Julgustan ka teisi doktorantuuri astuma ja uurimistööga tegelema – see on üks sisukas ja arendav rännak elus. 🌟

Kasutatud kirjandus

1. Kraus, V. B., Burnett, B., Coindreau, J., Cottrell, S., Eyre, D., Gendreau, M., Gardiner, J., Garnero, P., Hardin, J., Henrotin, Y., Heinegård, D., Ko, A., Lohmander, S., Matthews, G., Menetski, J., Moskowitz, R., Persiani, S., Poole, R., Rousseau, J. C., & Todman, M. (2011). Application of Biomarkers in the Development of Drugs Intended for the Treatment of Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 19(5), 515–542. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.019>
2. Bay-Jensen, A. C., Reker, D., Kjelgaard-Petersen, C. F., Mobasheri, A., Karsdal, M. A., Ladel, C., Henrotin, Y., & Thudium, C. S. (2016). Osteoarthritis year in review 2015: Soluble biomarkers and the BIPED criteria. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.10.014>
3. Mobasheri, A., Bay-Jensen, A.-C., Gualillo, O., Larkin, J., Levesque, M. C., & Henrotin, Y. (2017). Soluble biochemical markers of osteoarthritis: Are we close to using them in clinical practice? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 31(5), 705–720. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.07.002>
4. Karsdal, M. A., Henriksen, K., & Bay-Jensen, A. C. (2019). Biochemical markers in osteoarthritis with lessons learned from osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol*. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14754>
5. Kraus, V. B., & Karsdal, M. A. (2021). Osteoarthritis: Current Molecular Biomarkers and the Way Forward. *Calcified Tissue International*, 109(3), 329–338. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00701-7>
6. Sharma, L. (2021). Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1903768>
7. Poole, A. R., Ha, N., Bourdon, S., Sayre, E. C., Guermazi, A., & Cibere, J. (2016). Ability of a Urine Assay of Type II Collagen Cleavage by Collagenases to Detect Early Onset and Progression of Articular Cartilage Degeneration: Results from a Population-based Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*, 43(10), 1864–1870. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150917>
8. Kisand, K., Tamm, A. E., Lintrop, M., & Tamm, A. O. (2018). New insights into the natural course of knee osteoarthritis: Early regulation of cytokines and growth factors, with emphasis on sex-dependent angiogenesis and tissue remodeling. A pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(8), 1045–1054. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.009>