



BIOMEDICINE



PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTĒS SLIMNĪCA

Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai

- **Mērķis:**
 - Ar klīniskās medicīnas, molekulārās ģenētikas un šūnu bioloģijas, kā arī ar medicīnas ķīmijas un farmācijas metožu palīdzību multidisciplināra pētnieku konsorcijs ietvaros radīt jaunas personalizētās medicīnas tehnoloģijas un ārstēšanas līdzekļus sabiedrības veselības uzlabošanai.
- **Vadītājs:**
 - Prof. Valdis Pīrāgs



Programmas uzdevumi

- Izveidot integrētu pētniecības platformu, lai nodrošinātu medicīnas, farmācijas un biomedicīnas metožu izmantošanu jaunu ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un tehnoloģiju izstrādē un pielietošanā sabiedrības veselības nodrošināšanai;
- Izstrādāt jaunus individualizētas profilakses un diagnostikas paņēmienus, ārstniecības līdzekļus, inovatīvas biomedicīnas tehnoloģijas, šūnu terapijas metodes un pārbaudīt to pielietojamību klīniskajā praksē;
- Izveidot ārstniecības līdzekļu farmakovigilances sistēmu, analizējot Latvijas iedzīvotājiem raksturīgo blakņu ģenētiskos un medicīniskos cēloņus, sadarbojoties galvenajiem klīnisko medicīnas pētījumu centriem, biomedicīnas un organiskās sintēzes pētnieciskajiem institūtiem un uzņēmējiem;
- Identificēt jaunus terapeitiskos mērķus, izmantojot genoma pētniecības metodes, un radīt ķīmiskos aģentus kompleksai iedarbībai uz šiem mērķiem.



Programmas izpildītāji

- Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca (PSKUS)
- Latvijas Universitāte (LU)
- Rīgas Stradiņa Universitāte (RSU)
- Latvijas Organiskās sintēzes institūts (LOSI)
- Latvijas Biomedicīnisko pētījumu un studiju centrs (LBMC)
- Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca (RAKUS)
- Latvijas Infektoloģijas centrs (no 1.04.2012. RAKUS stacionārs «Latvijas Infektoloģijas centrs»)



Programmas projekti (sirds un asinsvadu slimības, cukura diabēts)

- 1. Aterosklerozes patoģenēzes un klīnisko izpausmju, cilmes šūnu un biomateriālu pētniecība (vad. A.Ērglis)**
- 2. Diabēta un sirds-asinsvadu slimību farmakoģenētika, zāļu mērķreceptoru testēšana (vad. J.Kloviņš)**
- 3. Diabēta komplikāciju izpēte un kardiovaskulāro preparātu bioloģiskā aktivitāte (vad. O.Pugovičs)**



Programmas projekti (onkoloģiskās slimības)

4. Pārmantotā un sporādiskā vēža klīnisko, molekulāro un morfoloģisko korelāciju izpēte, agrīnas diagnostikas, terapijas efektivitātes un pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai (vad. J. Gardovskis)

5. Uz vēža cilmes šūnām mērķētu pretvēža zāļu izstrāde (vad. A.Linē)

6. Pretvēža terapijas un vēža metastazēšanos inhibējošu medikamentu izpēte (vad. G.Veinbergs)



Programmas projekti (infekcijas slimības, bērnu slimības)

7. DNS, RNS, proteīnu, peptīdu un mazmolekulāro medicīnisko preparātu piegādes sistēmas izstrādāšana (vad. T.Kozlovskā)

8. Bērnu vecuma iedzimto un iegūto slimību prognozēšanas, diagnostikas un ārstēšanas klīniska, molekulārbioloģiska un morfofunkcionāla izpēte (vad. A.Pētersons)

9. Infekcijas aģentu un saimniekorganisma ģenētiskā fona mijiedarbība (vad. M.Murovska)



1. Aterosklerozes patoģenēzes un klīnisko izpausmju, cilmes šūnu un biomateriālu pētniecība

- Veikt koronāro asinsvadu aterosklerozes procesa vizualizācijas metožu, bioķīmisko un ģenētisko izpausmju pētījumus
- Veikt maģistrālo un perifēro asinsvadu funkcijas pētījumus aterosklerozes procesa izpausmju objektivizācijas nolūkos
- Izstrādāt un salīdzināt metodes cilmes šūnu iegūšanai un transplantācijai miokarda infarkta, koronāras sirds slimības un cukura diabēta pacientiem
- Personalizētu ārstēšanas metožu izstrāde, ietverot ārstēšanas taktikas un kardiovaskulārajās operācijās pielietoto rekonstrukcijas materiālu izvēli, starpdisciplināru pieejas un hibrīdprocedūru izmantošanu.



Aterosklerotisko plātnišu intravaskulārās vizualizācija koronāro un karotīdo artēriju baseinos ar IVUS-VH

Significant Correlation Between Coronary And Carotid Atherosclerotic Plaque Components By Intravascular Ultrasound Virtual Histology In Patients With Generalized Atherosclerosis

Dace Sondore¹, Karlis Strengs¹, Karlis Trusinskis¹, Dace Juhnevica¹, Inga Narbutė¹, Andrejs Erglis¹

¹Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

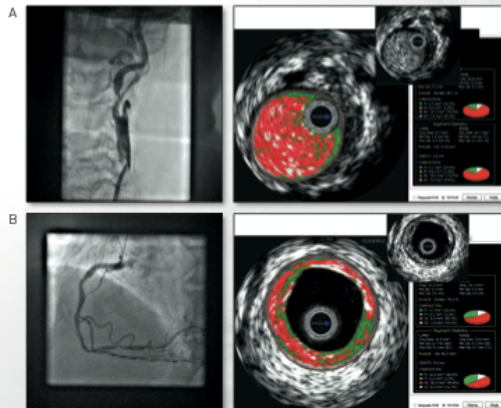
Dace Sondore, M.D. - I do not have any potential conflict of interest

BACKGROUND

Also there are differences in the carotid and coronary vasculature, both vascular distributions are believed to share common pathway in disease progression.

However, little is known about atherosclerotic plaque composition and morphological differences between carotid and coronary artery disease. The aim of the study was to determine correlation between intravascular ultrasound virtual histology (IVUS-VH) defined atherosclerotic plaque components in coronary and carotid artery atherosclerotic lesions.

Figure 1. Angiographic and IVUS VH images of carotid (A) and coronary (B) arteries.



METHODS

In a single-center prospective study 100 consecutive patients (60 men and 40 women) with mean age 69.61 ± 8.44 years were enrolled. All patients were scheduled for carotid and/or coronary artery stenting and underwent IVUS-VH examination of coronary and carotid plaque before intervention (Figure 1). Statistical comparison between coronary and carotid artery plaque composition according to IVUS-VH was done with Pearson correlation.

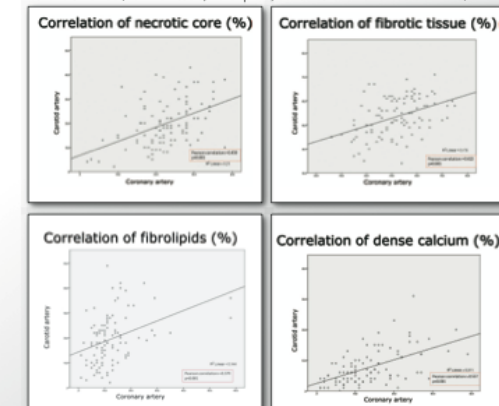
CONCLUSIONS

We found significant correlations of IVUS-VH determined atherosclerotic plaque components between coronary and carotid arteries in patients with atherosclerosis involving both arterial beds.

RESULTS

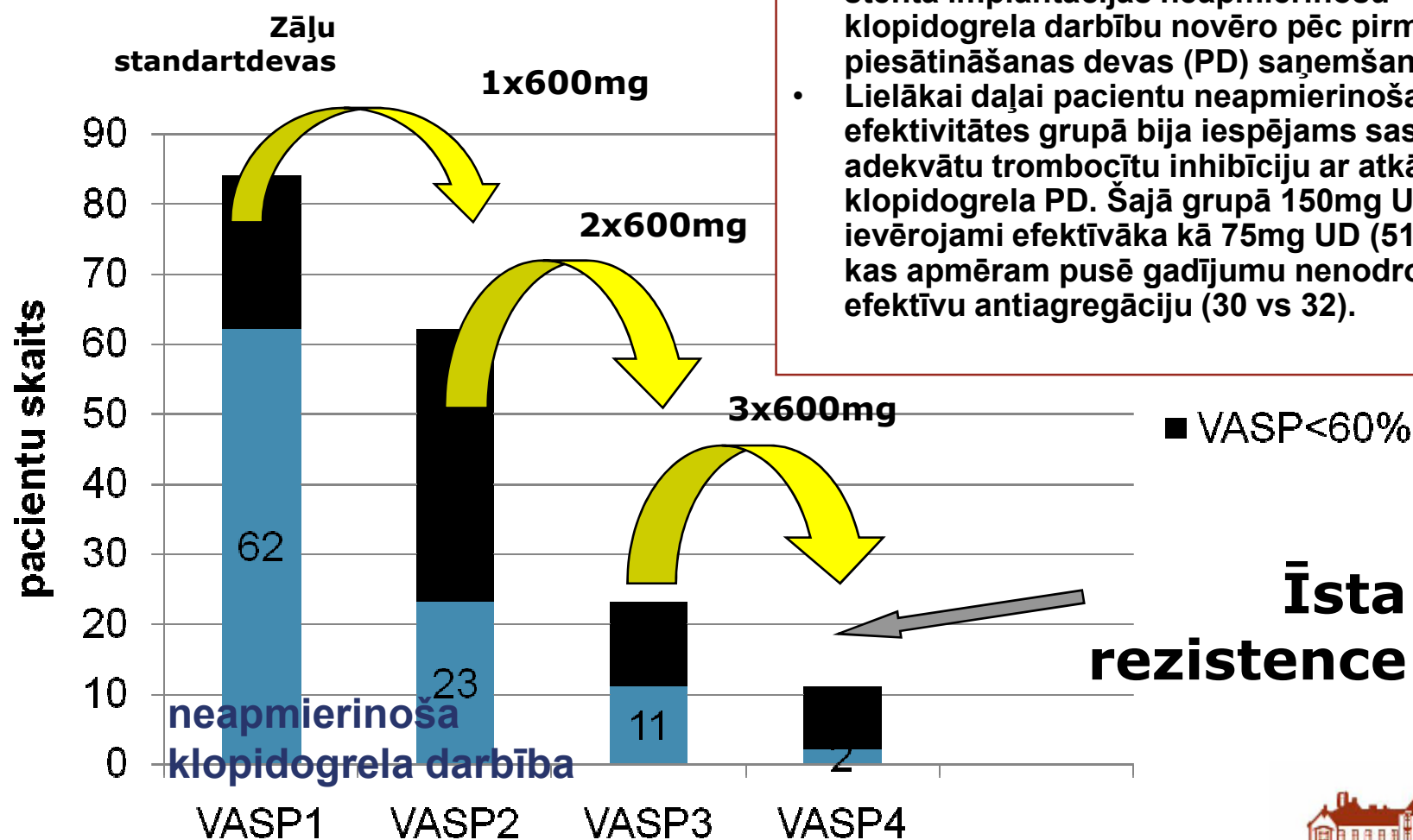
High percentage of necrotic core was found both in coronary (22.55 ± 7.30) and carotid (19.84 ± 9.35) artery plaques, $r=0.459$, $p<0.001$. Percentage of dense calcium (13.58 ± 8.15 vs. 7.67 ± 5.64 , $r=0.557$, $p<0.001$), fibrolipids (12.54 ± 9.08 vs. 19.55 ± 9.96 , $r=0.379$, $p<0.001$) and fibrotic tissue (51.72 ± 10.33 vs. 53.42 ± 7.95 , $r=0.422$, $p<0.001$) showed moderate, statistically significant correlation between coronary and carotid arteries, respectively (Figure 2).

Figure 2. Correlation between atherosclerotic plaque components in coronary and carotid arteries (fibrotic tissue, fibrolipids, dense calcium and necrotic core).



Personalizētā pieeja klopidogrela hiporeaktivitātes pārvarēšanai (n=84)

VASP rezultāti pacientiem, kam pielietotas papildus piesātinošās devas, PD (600mg)

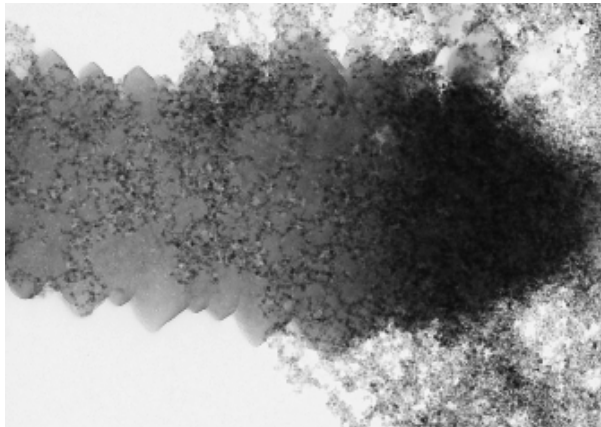


- Vairumam pacientu (62 vs 22; 73,8%) pēc DES stenta implantācijas neapmierinošu klopidogrela darbību novēro pēc pirmās piesātināšanas devas (PD) saņemšanas.
- Lielākai daļai pacientu neapmierinošas efektivitātes grupā bija iespējams sasniegt adekvātu trombocītu inhibīciju ar atkārtotām klopidogrela PD. Šajā grupā 150mg UD bija ievērojami efektīvāka kā 75mg UD (51 vs 32), kas apmēram pusē gadījumu nenodrošināja efektīvu antiagregāciju (30 vs 32).



Šūnu un nanodaļiņu kompleksu izveides metodoloģijas izstrāde un aprobēšana

- Veikta šūnu saistīšanās ar nanodaļiņu kompleksiem metodes optimizācija – atrasti optimālie šūnu/daļiņu saistīšanās laiki, koncentrācijas.
- Uzsākta iegūto daļiņu/šūnu kompleksu mijiedarbības izpēte.



1. att. Paraugs, kam netika veikta nesaistītā magnētiskā materiāla evakuācija. Šūnas virsma un nanodaļiņu komplekss, kas novietojas uz šūnu un apkārtesošo teritoriju.



2. att. Paraugs, kam veikta nesaistītā magnētiskā materiāla evakuācija. Šūnas virsma klāta ar agregētām nanodaļiņām. Neagregētas, atsevišķi esošas, daļiņas vietām nogulsņējas uz šūnas nelīdzenās virsmas.



Transkatetra aortas vārstuļa implantācija ar pieeju tieši caur ascendējošo aortu

Pirmo reizi Latvijā sāka DA-TAVI (*Direct Aortic Transcatheter Aortic Valve Implantation*), kas īpaši piemērota pacientiem ar nozīmīgu perifēro artēriju slimību. Pašlaik izoperēti 4 pacienti ar šādu pieeju.

Apkopoti iniciālie dati par 1 gada dzīvildzi pēc TAVI procedūrām Latvijā

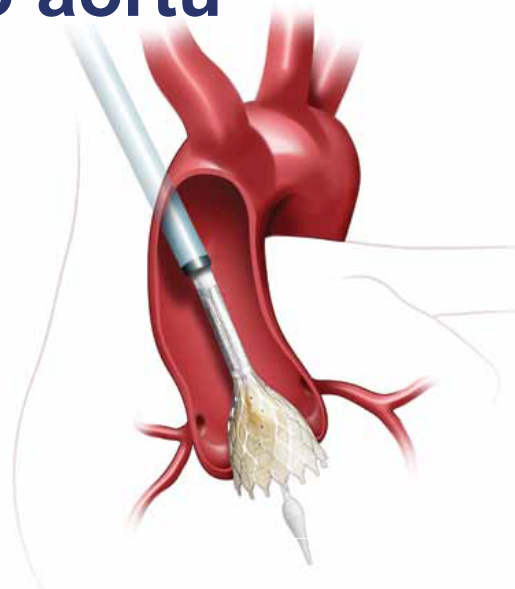


Image source: www.medtronic.com

Pacientu skaits	94
30 d mirstība	3.2%
1 gada mirstība	9.4 – 18.9 % (5 lost to FU)
EKS implantācija	2.9% - Edwards SapienXT 14.8% - Medtronic CoreValve



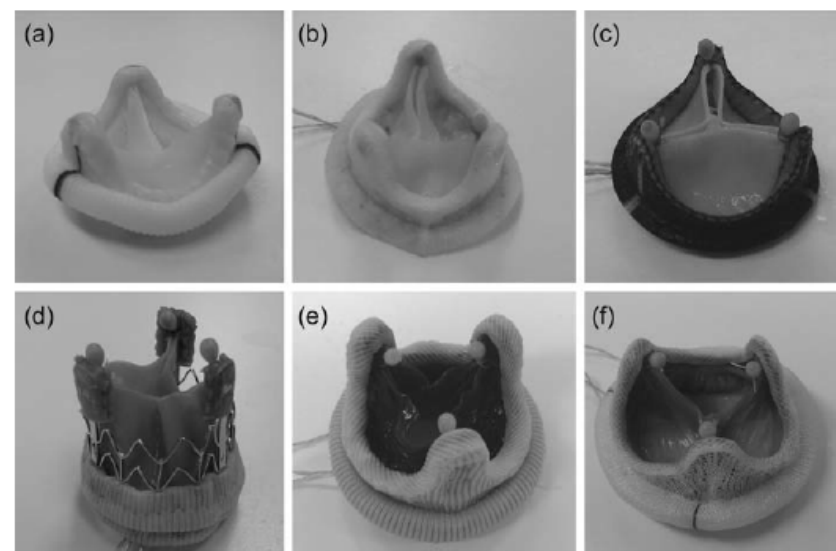
Sirds aortas vārstuļa bioprotēžu karkasu mehānisko īpašību salīdzinājums

Table 1: Changes of radius at various tested pressure levels (*R*—radius, mean value $\pm$ standard deviation)

Transvalvular pressure gradient (mmHg)	<i>R</i> at the level of commissures (mm)			Increase of <i>R</i> (%) from diastole to systole
	0–10 (systole)	70–90 (diastole)	120–140	
Edwards CES (1987)	7.99 $\pm$ 0.00	7.35 $\pm$ 0.01	7.20 $\pm$ 0.02	8.71 $\pm$ 0.02
Medtronic Intact (1988)	7.24 $\pm$ 0.02	6.97 $\pm$ 0.01	6.85 $\pm$ 0.02	3.87 $\pm$ 0.02
Medtronic Hancock II	10.24 $\pm$ 0.03	9.96 $\pm$ 0.03	9.78 $\pm$ 0.01	2.82 $\pm$ 0.03
Sorin Soprano	10.37 $\pm$ 0.01	10.07 $\pm$ 0.04	9.95 $\pm$ 0.03	2.99 $\pm$ 0.02
St. Jude Epic	8.76 $\pm$ 0.00	8.66 $\pm$ 0.02	8.65 $\pm$ 0.02	1.18 $\pm$ 0.01
ATS 3F Enable	11.66 $\pm$ 0.03	11.32 $\pm$ 0.01	11.13 $\pm$ 0.02	3.00 $\pm$ 0.03
Transvalvular pressure gradient (mmHg)	0–10	70–90 (diastole)	120–140 (systole)	
Native aortic root	11.64 $\pm$ 1.73	14.38 $\pm$ 3.17	15.37 $\pm$ 3.01	7.30 $\pm$ 2.57

Galvenais secinājums: karkasu deformējamība ir mazsvarīgs faktors bioprotēžu ilgmūžības nodrošināšanai. Šim secinājumam ir ļoti liela nozīme jaunu standarta un transkatetra vārstuļu bioprotēžu izstrādei, tas pieļauj rigīdāku stentu izmantošanu, atrisinot vairākas inženiertehniskas problēmas protēžu dizaina izstrādē.

Kalejs M, Lacis R, Kasyanov V, Ozolanta I, Abdel Sayed P, Stradins P, Von Segesser LK. Comparison of radial deformability of stent posts of different aortic bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012



Zinātniskie sasniegumi 2012

- Publikācijas

- Sondore D, Strengs K, Trusinskis K, Juhneviča D, Narbutis I, Erglis A. Significant correlation between coronary and carotid atherosclerotic plaque components by intravascular ultrasound virtual histology in patients with generalized atherosclerosis. **J Am Coll Cardiol** **2012;60(17_S)**
- Ērglis A, Dzērve V, Pahomova-Strautiņa J, Narbutis I, Jēgere S, Mintāle I, Līgere R, Apinis P, Lejnieks A, Misiņa D, Rozenbergs A. A population-based cross-sectional study of cardiovascular risk factor in Latvia. **Medicina (Kaunas)**. **2012;48(6):310-6**. PMID: 22885365
- Kalejs M, Lacis R, Kasyanov V, Ozolanta I, Abdel Sayed P, Stradins P, Von Segesser LK. Comparison of radial deformability of stent posts of different aortic bioprostheses. **Interact Cardiovasc Thorac Surg**. **2012** Nov 1. [Epub ahead of print] PMID: 23117234

- Ziņojumi konferencēs:

- Erglis A. Insights from Xience Optimal study: Optimizing Percutaneous Coronary Bifurcation Intervention by OCT-guided Xience-Prime stent implantation for the treatment of bifurcation coronary artery disease. *8th European Bifurcation club*, Barcelona, Spain, 12-13 October, 2012
- Latkovskis G., Urtāne I., Knipše A., Pučeta L., Gustafsson A., Brūvers P., Ērglis A. Papildus piesātinošo devu efektivitātes analīze pacientiem ar pazeminātu atbildes reakciju uz klopidoģrela terapiju. *Latvijas Universitātes 70. Zinātniskā konference* (Medicīnas sekcija), 2012. gada 2. februāris.
- Latkovskis G., Knipse A., Urtane I., Puceta L., Bruvers P., Erglis A. Efficacy of additional loading doses in patients with high on treatment platelet reactivity. *International Conference in Pharmacology*, Riga, Latvia, 20 – 21 April, 2012.



2. Diabēta un sirds-asinsvadu slimību farmakoģenētika, zāļu mērķreceptoru testēšana

- Veikt **klīniskos novērojumus** pacientiem ar otrā tipa diabētu un metabolisko sindromu, lai noskaidrotu biguanīdu un glitazonu grupu medikamentu efektivitāti un blaknes, kā arī lai izvērtētu ar adipocītiem saistīto iekaisuma marķieru un citu adipokīnu lomu insulīna rezistences un diabētisko komplikāciju attīstībā un sniegtu individualizētas rekomendācijas diabēta pacientu ārstēšanā.
- Noskaidrot **ģenētisko profilu gēniem**, kas iesaistīti diabēta ārstēšanai lietoto medikamentu metabolismā un efekta nodrošināšanā, lai veidotu prognostiskus diagnostikas testus individualizētai medikamentu izvēlei un dozēšanai.
- Veikt lipolīzes/lipoģenēzes, iekaisuma faktoru un adipokīnu regulācijā iesaistīto **receptoru ģenētisku un funkcionālu izpēti**, lai noskaidrotu to lomu insulīna rezistences attīstībā, identificējot potenciālus zāļu iedarbības mērķus.
- Purinergisko, niacīna un citu adipocītu **receptoru ligandu mērķtiecīga sintēze un testēšana**, lai identificētu potenciālas ārstniecības vielas dislipidēmijas, insulīna rezistences un palielinātas trombocītu agregācijas novēršanai.



Zinātniskie sasniegumi

- Izstrādāta metode **vienlaicīgai** 52 diabēta farmakoģenētikā iesaistītu gēnu polimorfismu noteikšanai. Metode validēta vairāk kā 500 pacientu un kontroles indivīdu grupā.
- Izmantojot izstrādāto genotipēšanas metodi OPTIMED pacientu grupā **atklāti vairāki jauni polimorfismi OCT1, OCT2 un OCT3 gēnu lokusā**, kas būtiski ietekmē metformīna darbības efektivitāti.
- Veicot ģenētiskās asociācijas pētījumu apjomīgā diabēta slimnieku un kontroles populācijas grupās atklāti **trīs polimorfismi FTO un TMEM18 gēnos**, kas būtiski saistīti ar paaugstinātu diabēta risku un agrāku saslimšanas vecumu.



**Personalizētās medicīnas pētījuma (OPTIMED) dati:
saistība starp pirmo 3 mēnešu metformīna terapijas efektivitāti un
pacienta genotipu 2. tipa cukura diabēta slimniekiem:**

SNP	Minorā alēle	Biežākā alēle	R grupa	N grupa	P	P (korigētā)	OR [CI 0.95]	Atbilstība HVV
1	G	A	0.2288	0.587	0.00001	0.0006*	0.2088 [0.1009-0.4321]	0.0927
2	A	G	0.1271	0.3913	0.0002	0.002*	0.2265 [0.1015-0.5054]	0.307
3	G	A	0.2542	0.5652	0.0002	0.0006*	0.2622 [0.1283-0.5362]	0.1845
4	A	G	0.1441	0.413	0.0002	0.002*	0.2392 [0.1096-0.5218]	0.3265
5	C	A	0.2931	0.6087	0.0002	0.005*	0.2666 [0.1305-0.5446]	0.0497

Atrasti 5 SNP, kuri asociējas ($P < 0.05$ pēc Bonferoni korekcijas) ar HbA1c samazināšanos pēc 3 mēnešu metformīna terapijas lietošanas. Spēcīgākā asociācija ir 6. hromosomas reģionā starp gēniem SLC22A1-SLC22A3, kas iepriekš nav publicēta.



Zinātniskās publikācijas

Publicētās

- Tarasova, L., Kalnina, I., Geldnere, K., Bumbure, A., Ritenberga, R., Nikitina-Zake, L., Fridmanis, D., Vaivade, I., Pirags, V., and Klovins, J. 2012. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients.

Pharmacogenet Genomics.

- Kalnina, I., Geldnere, K., Tarasova, L., Nikitina-Zake, L., Peculis, R., Fridmanis, D., Pirags, V., and Klovins, J. 2012. Stronger Association of Common Variants in TCF7L2 Gene with Nonobese Type 2 Diabetes in the Latvian Population. ***Exp Clin Endocrinol Diabetes.***

- Ignatovica, V., Megnis, K., Lapins, M., Schioth, H.B., and Klovins, J. 2012. Identification and analysis of functionally important amino acids in human purinergic 12 receptor using a *Saccharomyces cerevisiae* expression system. ***FEBS J 279:180-191.***

Akceptētās

- Peculis R, Konrade I, Skapare E, Fridmanis D, Nikitina-Zake L, Lejnieks A, Pirags V, Dambrova M, Klovins J. 2012. Identification of glyoxalase 1 polymorphisms associated with enzyme activity. ***GENE***

Iesniegtās

- Ignatovica V, Petrovska R, Vaivade I, Kalnina I, Fridmanis D, Tarasova L, Peculis R, Pirags V, Schioth H, Klovins J. 2012. Analysis of common and rare *MC4R* variants and their role in extreme form of obesity *iesniegts publicēšanai* ***GENE***

- Kalnina I, Tarasova L, Vaivade I, Ignatovica V, Nikitina-Zake L, Peculis R, Fridmanis D, Geldnere K, Jacobsson J, Almen M, Pirags V, Schiöth HB, Klovins J Polymorphisms in *FTO* and near *TMEM18* associate with type two diabetes and predispose to younger age at diagnosis of diabetes *iesniegts publicēšanai* ***DNA and Cell Biology***

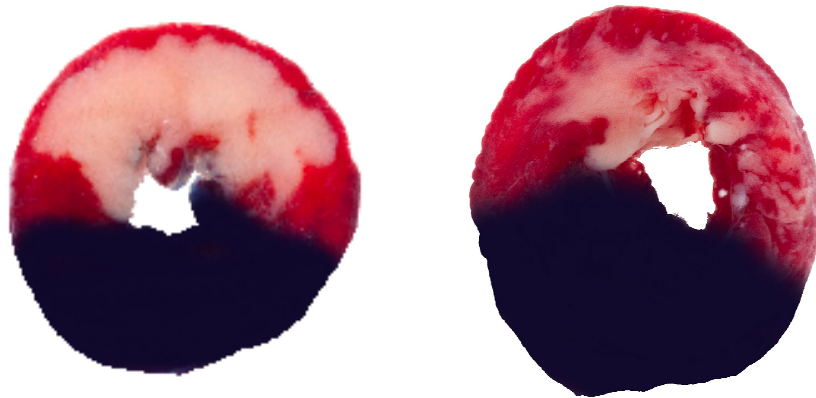


3. Diabēta komplikāciju izpēte un kardiovaskulāro preparātu bioloģiskā aktivitāte

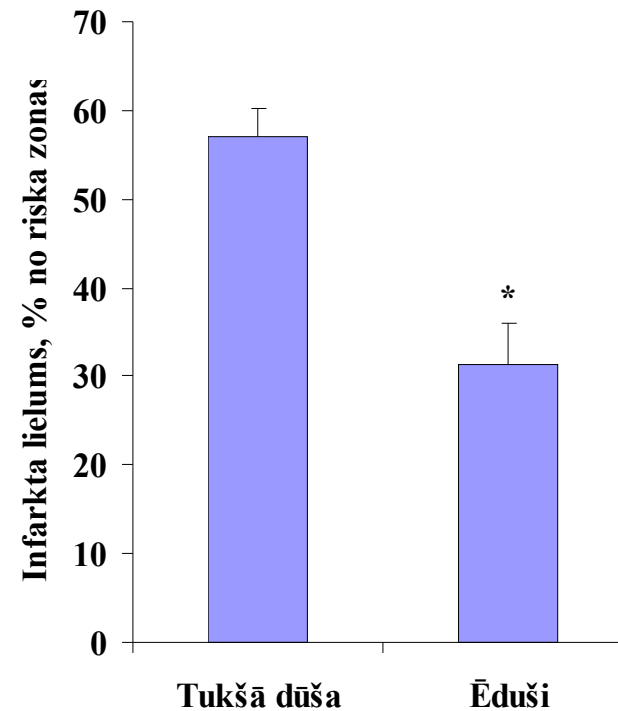
- Veikt molekulāro mehānismu pētījumus ar metabolo sindromu un kardiovaskulārajām saslimšanām saistītos **eksperimentālajos modeļos in vivo izmēģinājumu dzīvniekos un in vitro šūnu kultūrās**, kā arī un klīniskajā materiālā, paredzot metaboloma metodikas izmantošanu, kas palīdzēs analizēt Latvijas iedzīvotājiem raksturīgo diabēta komplikāciju ģenētiskos un medicīniskos cēloņus;
- Noskaidrot ogļhidrātu metabolisma ietekmējošu savienojumu un to kombināciju lietošanas ietekmi uz **diabēta mikro- un makro-vaskulāro komplikāciju attīstību eksperimentālajos laboratorijas dzīvnieku modeļos**, paredzot jaunsintezēto un receptoru skrīningā identificēto kandidātvielu in vivo eksperimentālo pārbaudi. Tādējādi tiks identificēti jauni terapeitiskie mērķi un radīti jauni farmakoterapijas aģentus kompleksai iedarbībai uz šiem mērķiem.
- Pētīt **L-karnitīna biopieejamības modulācijas** sekas ar enerģijas metabolismu saistītajos signālceļos un to modulācijas iespējas, izmantojot γ -butirobetaīna (GBB) hidroksilāzes enzīma modeli kā farmakoformu, diabēta mikro- un makro- vaskulāro komplikāciju kompleksai aizkavēšanai.
- Novērtēt dažādu **NO sintāžu ekspresiju** 1. tipa cukura diabēta modelī slimības attīstības gaitā saistībā ar kardiovaskulārajām diabēta komplikācijām un meklēt iespējas to ietekmēt ar farmakoloģiskiem līdzekļiem.
- Izstrādāt metodi **γ - butirobetaīnhidroksilāzes** (EC 1.14.11.1) - nozīmīga enerģijas metabolisma ķēdes fermenta- producēšanai un attīrīšanai, noteikt proteīna trīsdimensionālo struktūru ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību. Veikt γ - butirobetaīnhidroksilāzes un karnitīna acetiltransferāzes kompleksācijas eksperimentus ar dažādiem ligandiem, izmantojot kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopiju. No iegūtajiem datiem tiks radīts mērķa enzīma modelis, ko varēs izmantot racionālai jaunu ligandu prognozēšanai un *in silico* skrīningam.



Paēdušu dzīvnieku sirds audi ir labāk aizsargāti pret išēmiskajiem bojājumiem (infarktu): šīs parādības molekulāro mehānismu pētījumi var palīdzēt atklāt jaunus kardioprotektīvo zāļu mērķproteīnus



Attēls. Sirds audu griezumi no izolētas žurkas sirds infarkta eksperimenta, kas veikts atbilstoši ēduša dzīvnieka (pa labi) vai tukšas dūšas (pa kreisi) bioķīmiskajiem apstākļiem.



Attēls. Miokarda infarkta lielums (% no riska zonas) izolētas žurkas sirds infarkta eksperimentā, kas veikts atbilstoši ēduša dzīvnieka (pa labi) vai tukšas dūšas (pa kreisi) bioķīmiskajiem apstākļiem.

Dambrova M., Kuka J., Makrecka M., Liepinsh E. The tissue damage in cardiac ischaemia-reperfusion injury is reduced under the fed state cellular energy metabolism. *Diabetologia*. [Suppl.]. Abstracts, 48 EASD Congress, 1-5 October, 2012: 1256. Berlin, Germany, 2012; 509.



Apsekojums par skolas vecuma bērnu nodrošinājumu ar jodu

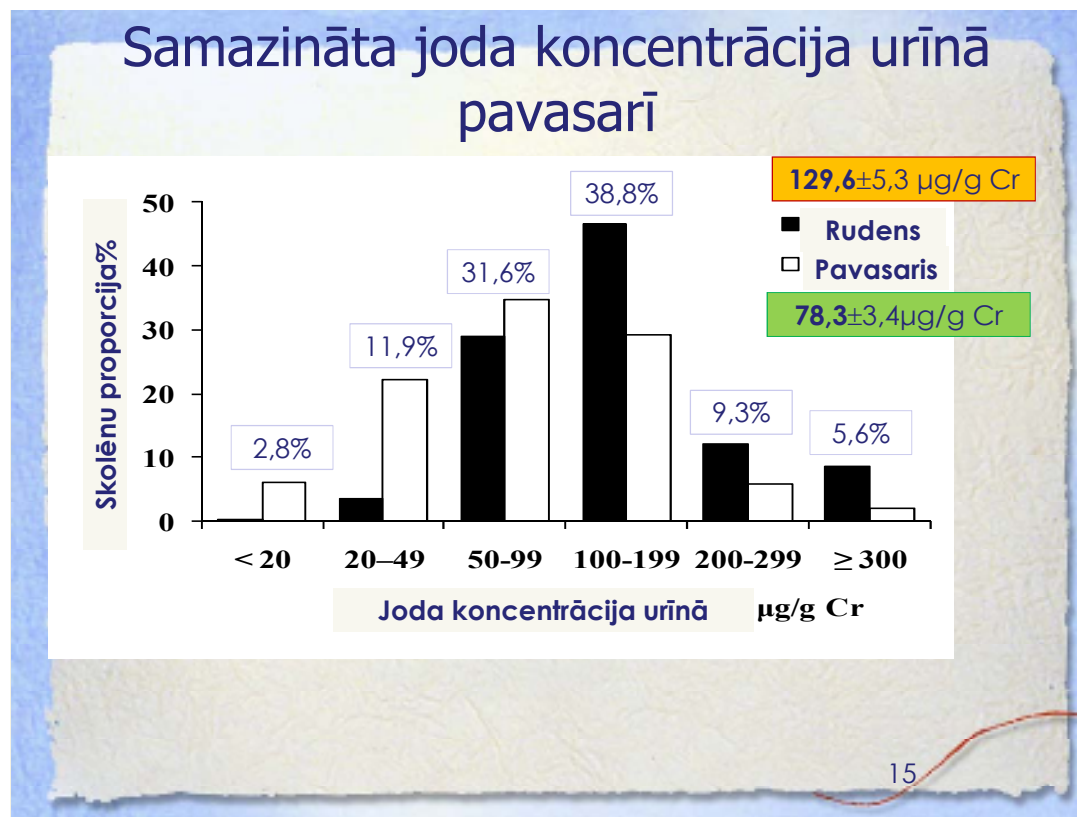
- Veicot pētījumus par metabolo slimību prevenciju Latvijā izdarīts apsekojums par skolas vecuma bērnu nodrošinājumu ar jodu. Viens no pētījuma mērķiem bija konstatēt izmaiņas kopš iepriekšējā līdzīgā apsekojuma pirms 10 gadiem, kurš parādīja vieglu joda deficītu.
- Pētījumā tika iesaistītas **46 skolas, ietverot 915 skolēnus vecumā no 9 -12 gadiem**. Pētījuma galvenie rezultāti²:
 - pēc kreatinīna standartizētās joda ekskrecijas ar urīnu mediāna Latvijā ir 107.3 (IQR 69,1-161,7) µg/g Cr vai 110 µg/L, kas atbilst adekvātam nodrošinājumam ar jodu Latvijā.
 - novērota spilgta sezonālitate – pavasara mēnešos Latvija atbilst viegla joda deficīta zonai: (78,3 µg/g Cr pavasara apsekojumā vs. 129,7 µg/g Cr rudens apsekojumā).
 - Gandrīz trešdaļai bērnu – 31,6% – joda ekskrecija ar urīnu atbilst vieglam joda deficītam (50 - 99 µg/g Cr), bet 11,9% - mērenam joda deficītam (<50 µg/g Cr) un 2.8%- smagam joda deficītam (<20 µg/g Cr).
 - būtu rekomendējama jodētas sāls lietošana skolās un pirmsskolas iestādēs, kā arī atbilstošu uztura bagātinātāju vai vitamīnu preparātu lietošana, plānojot grūtniecību un grūtniecības laikā, ja nav zināma vairogdziedzera slimība.
 - popularizējama jodu saturošu produktu lietošana un meklējami inovatīvi produkti, ko bagātināt ar jodu.
- Sezonalitāti un vieglu joda deficītu apstiprina arī otrs joda deficīta novērtēšanas indikators - **jaundzimušo TSH reģistra dati**, kas papildus norāda arī uz reģionālām atšķirībām.

Konrade I., Dambrova M., Makrecka M., Neimane L., Strele I., Liepinsh E., Lejnieks A., Vevere P., Gruntmanis U., Pīrāgs V., Seasonal Iodine Deficiency in Latvian School Children. **Thyroid**. 2012 Oct;22(10):1088-9. doi: 10.1089/thy.2011.0506. Epub 2012 Sep 4.

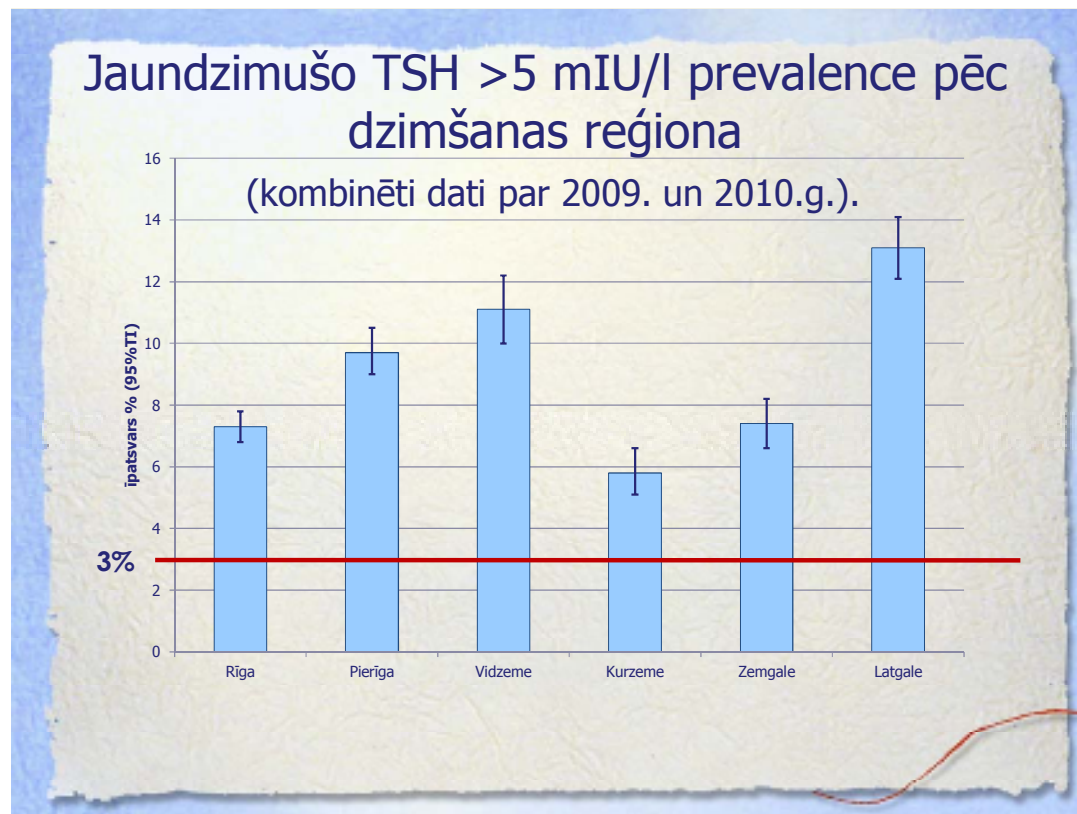


Apsekojums par skolas vecuma bērnu nodrošinājumu ar jodu

3. attēls. Joda koncentrācija apsekoto skolas vecuma bērnu urīnā pavasara (vidēji $78,3 \mu\text{g/g Cr}$) un rudens (vidēji $129,7 \mu\text{g/g Cr}$) sezonā.



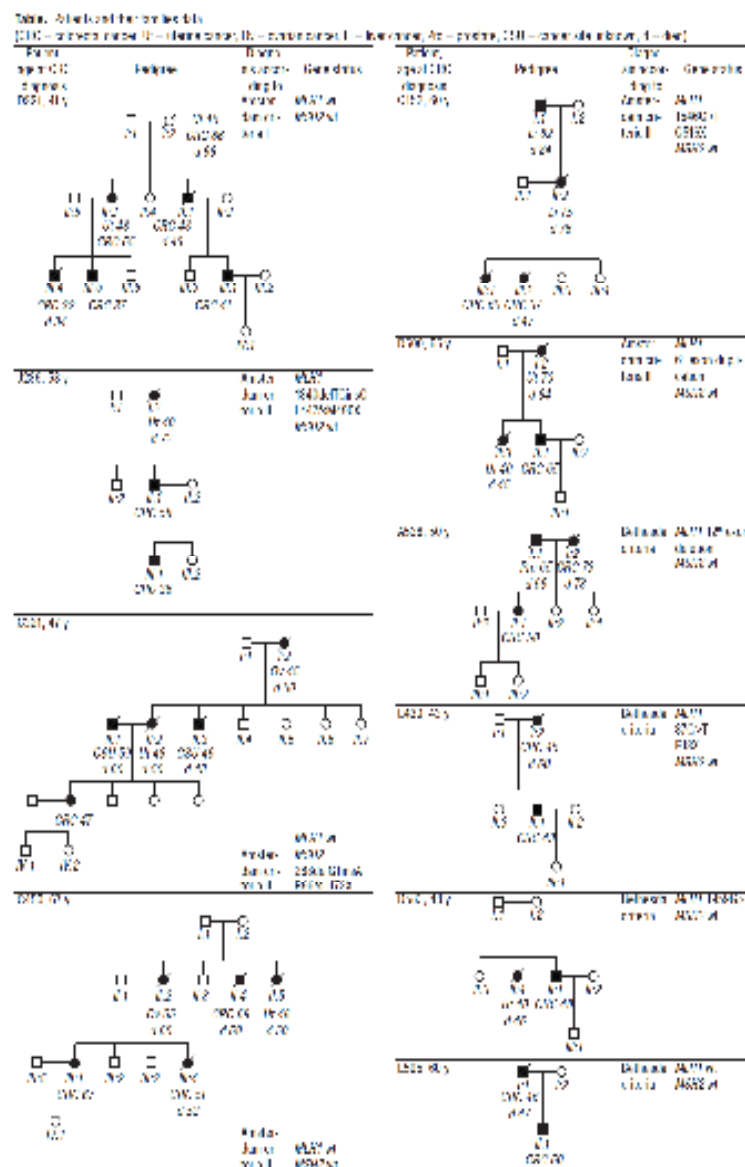
**4. attēls. TSH
rādītāju >5 mIU/L
prevalence pēc
dzimšanas reģiona
(indikatīvā vērtība:
<3% no
populācijas).**



4. Pārmantotā un sporādiskā vēža klīnisko, molekulāro un morfoloģisko korelāciju izpēte, agrīnas diagnostikas, terapijas efektivitātes un pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai

- Endogēno un eksogēno faktoru analīze, lai mazinātu saslimšanu ar vēzi un uzlabotu terapijas efektivitāti un pacientu dzīves kvalitāti:
 - **Genoma toksisko faktoru ietekme** uz vidējās un zemas penetrances gēnu lomu saslimšanā ar vēzi;
 - Radiācijas ietekme uz *CHEK2*, *NOD2* u.c. gēnu mutāciju penetranci prostatas vēža gadījumos;
 - Vidējās penetrances gēnu mutāciju nēsātāju saslimšana saistībā ar kaitīgiem ieradumiem;
 - **Estrogēna katabolisma gēnu** polimorfisma un ekspresijas ietekme uz saslimšanas biežumu un terapijas efektivitāti;
 - **Nieres šūnu vēža** epidemioloģiskais izvērtējums Latvijā;
 - Galveno morfoloģiski ģenētisko nieru vēža tipu identifikācija un raksturojums;
 - Identificēt pārmantota nieres šūnu vēža un ar *VHL* mutāciju saistīto saslimšanu iedzīvotāju riska grupas Latvijā;
 - ***BRCA1* un *BRCA2* mutāciju** nēsātāju sociālbioloģisko un preventīvo faktoru analīze, kas palielina viņu saslimšanas vecumu, salīdzinot ar citām Eiropas valstīm.
- Diferencēt vēža molekulāri bioloģiskās grupas un izstrādāt efektīvu individualizētu mērķterapiju:
 - **Terapijas efektivitātes** salīdzinājums krūts un olnīcu vēža pacientēm ar mutācijām *BRCA1/2* gēnos un bez tām;
 - Mikrosatelītu un signālu pārnēsē iesaistīto gēnu (*APC*, *KRAS*, *EPHA3*) **mutāciju analīze** kolorektālā vēža pacientiem saistībā ar terapijas efektivitāti;
 - *MSH2*, *MSH6* un *MLH1* mutāciju analīze pārmantota endometrija vēža un HNPCC pacientiem.





Attēls. Ciltskoki ģimenēm ar dažādiem pārmantotā vēža variantiem (CRC – **kolorektālais vēzis**, Ut – **dzemdes vēzis**, Ov – **olnīcu vēzis**, Li – **aknu vēzis**, CSU – **nezināmas lokalizācijas vēzis**).

Novel germline MLH1 and MSH2 mutations in Latvian Lynch syndrome families. Bērziņa D, Irmejs A, Kalniete D, Borošenko V, Nakazawa-Miklaševiča M, Rībenieks K, Trofimovičs G, Gardovskis J, Miklaševičs E. **Exp Oncol.** 2012; 34: 49-52.



Zinātniskās publikācijas

- The first evidence of hereditary and familial gastric cancer in Latvia: implications for prevention. Vanags A, Štrumfa I, Gardovskis A, Āboliņš A, Simtniece Z, Trofimovičs G, Gardovskis J. **Medicina (Kaunas)** 2012; 48: 317-23. PMID: 22885366
- Novel germline MLH1 and MSH2 mutations in Latvian Lynch syndrome families. Bērziņa D, Irmejs A, Kalniete D, Borošenko V, Nakazawa-Miklaševiča M, Rībenieks K, Trofimovičs G, Gardovskis J, Miklaševičs E. **Exp Oncol.** 2012; 34: 49-52. PMID: 22453149
- Prognostic factors after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective study. Simtniece Z., Strumfa I., Abolins A., Vanags A., Gardovskis J. **J. Cancer Therapeut. Res**, 2012, (*In press*)
- Hereditary endometrial cancer families: data analysis in Latvia. Švampāne L., Strumfa I., Berzina D., Svampans M., Miklasevics E., Gardovskis J. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, (*Submitted*)

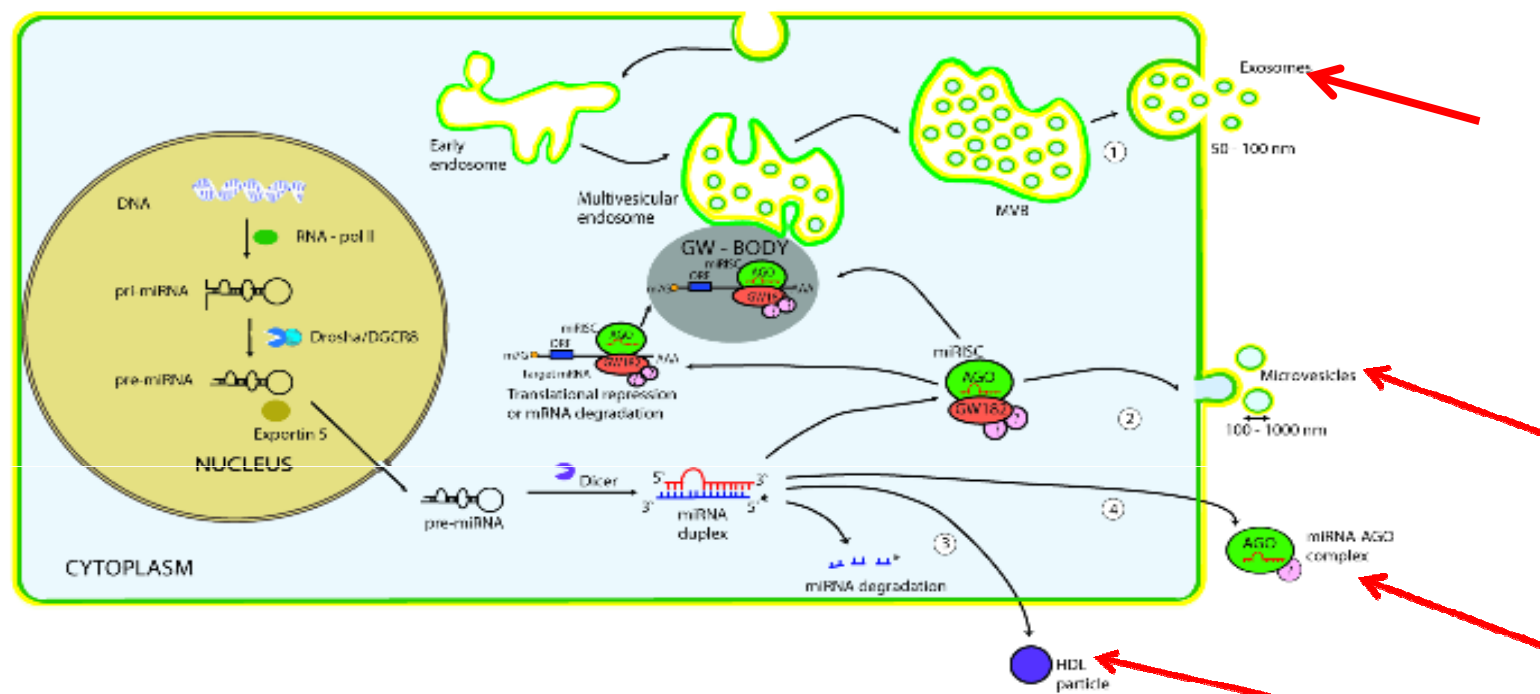


5. Uz vēža cilmes šūnām mērķētu pretvēža zāļu izstrāde

- **Cinka atkarīgo enzīmu inhibitoru dizains un sintēze**; jaunu Zn kompleksējošu funkcionālo grupu meklējumi un sintēzes metožu optimizācija to ievadīšanai dažādās molekulās;
- **Sintezēto savienojumu citotoksiskās aktivitātes** (IC_{50}) testēšana vēža šūnu līnijās un toksitātes (LD_{50}) pētījumi fibroblastos, *in vitro* enzimatiskās aktivitātes inhibīcijas testēšana;
- Vēža pacientu klīniskā materiāla **biobankas veidošana**, slimības gaitas un terapijas efektivitātes novērtēšana, klīniskās informācijas datubāzes izveidošana un molekulāri bioloģisko datu korelēšana ar slimības gaitu katram individuālam pacientam;
- Metodikas izstrādāšana dažādu **potenciālo vēža cilmes šūnu populāciju izolēšanai**, kultivēšanas apstākļu optimizēšana un metodikas aprobēšana cilmes šūnām raksturīgo īpašību noteikšanai un invazitātes testēšanai, izmantojot šūnu līnijas;
- Potenciālo vēža cilmes šūnu populāciju izolēšana **no primāriem plaušu, krūts un kuņģa vēža audiem**, to raksturošana un terapeitiski nozīmīgāko cinka enzīmu ekspresijas analīze;
- Audzēju šūnu **pašatjaunošanās un rezistences attīstības molekulāro mehānismu** padziļināta izpēte *in vitro* modeļos;
- **Līdersavienojumu testēšana** dažādās vēža cilmes šūnu populācijās, vērtējot to ietekmi uz šūnas ciklu, diferenciāciju, koloniju veidošanas spēju un invazitāti.



miRNS sekrēcijas mehānismu izpētes potenciālajās plaušu vēža cilmes šūnās



Attēls. miRNS sekrēcijas mehānismi: vēža šūnas var sekretēt miRNS **eksosomās**, **mikrovezikulās**, kā arī **augsta blīvuma lipoproteīnu daļiņās** un **AGO proteīnu kompleksos**. Izvirzīta hipotēze, ka miRNS sekrēcija ir jauns starpšūnu komunikācijas mehānisms un tam var būt loma vēža un mikrovides saziņā, kā arī vēža cilmes šūnu fenotipa iegūšanā.

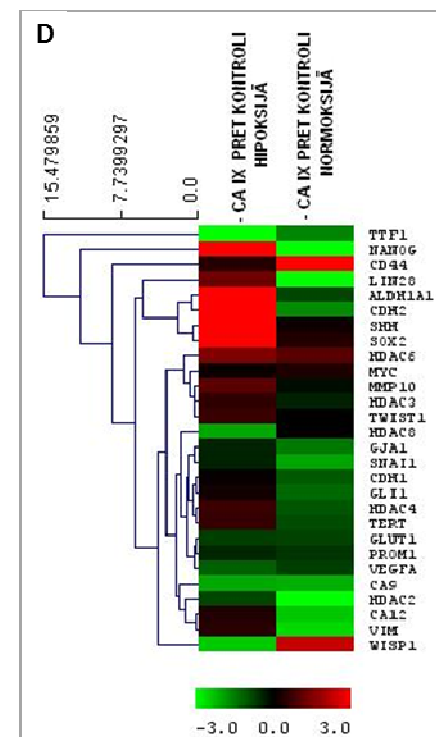
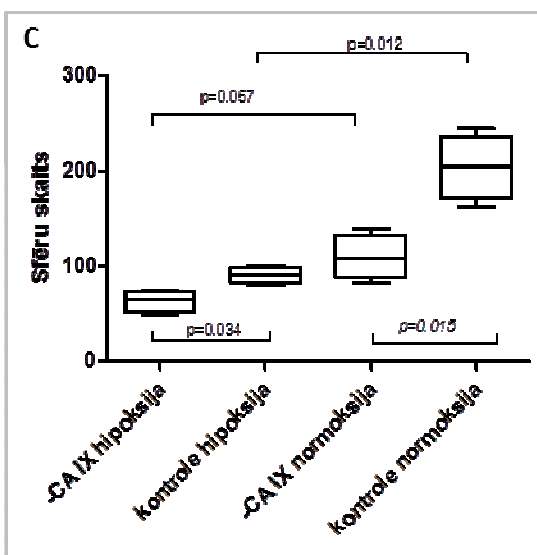
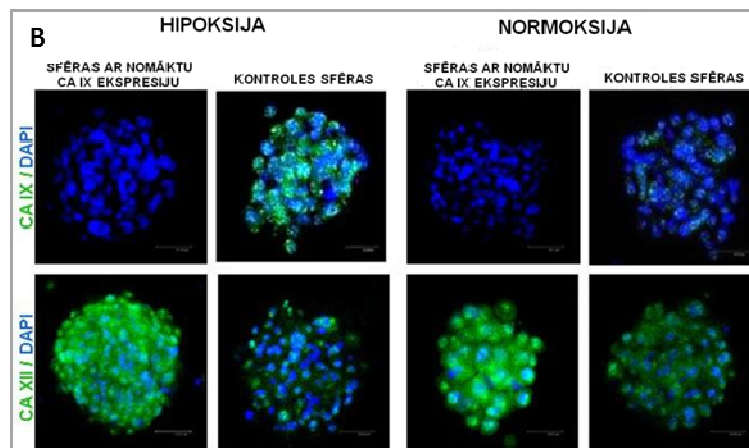
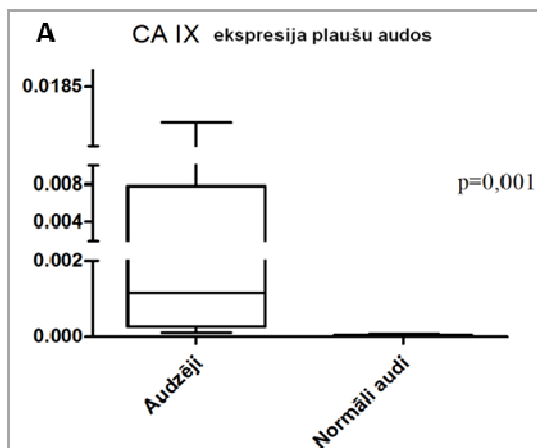
Zandberga E, Kozirovskis V, Ābols A, Andrejeva D, Purkalne G and Linē A. Cell-free microRNAs as diagnostic, prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. **Genes, Chromosomes & Cancer**. 2012 (in press)



Ogļskābes anhidrāžu (CA) funkcionālās izpētes plaušu vēža (cilmes) šūnās hipoksijas apstākļos

- Tika turpināts darbs pie ogļskābes anhidrāžu funkcionālās izpētes plaušu vēža (cilmes) šūnās hipoksijas apstākļos. Par šo tēmu Lāsma Ivanova 2012. gadā aizstāvēja maģistra darbu un pašlaik tiek gatavots oriģināls zinātnisks raksts.
- **Galvenās atziņas:** Darbā parādīts, ka (A) **CA IX ir paaugstināti ekspresēts plaušu audzējos**, salīdzinot ar normāliem plaušu audiem; (B) Nomācot CA IX enzīma ekspresiju, šūnas paaugstina CA XII ekspresiju, kas, iespējams, nodrošina intracelulārā pH balansu; (C) **CA IX ekspresijas nomākšana samazina sfēru veidošanās** potenciālu gan hipoksijas, gan normoksijas apstākļos, kas liecina par ACŠ pašatjaunošanās spēju samazināšanos, (D) tomēr vienlaikus pēc CA IX nomākšanas hipoksijas apstākļos, izdzīvojušo vēža šūnu subpopulācija spēj aktivēt Hedžhoga signālceļā, embrionālo cilmes šūnu pluripotences nodrošināšanā un epiteliāli mezenhimālajā tranzīcijā iesaistīto gēnu ekspresiju, kas, iespējams, kalpo kā adaptācijas mehānisms izdzīvošanai hipoksijas un acidozes stresa apstākļos.

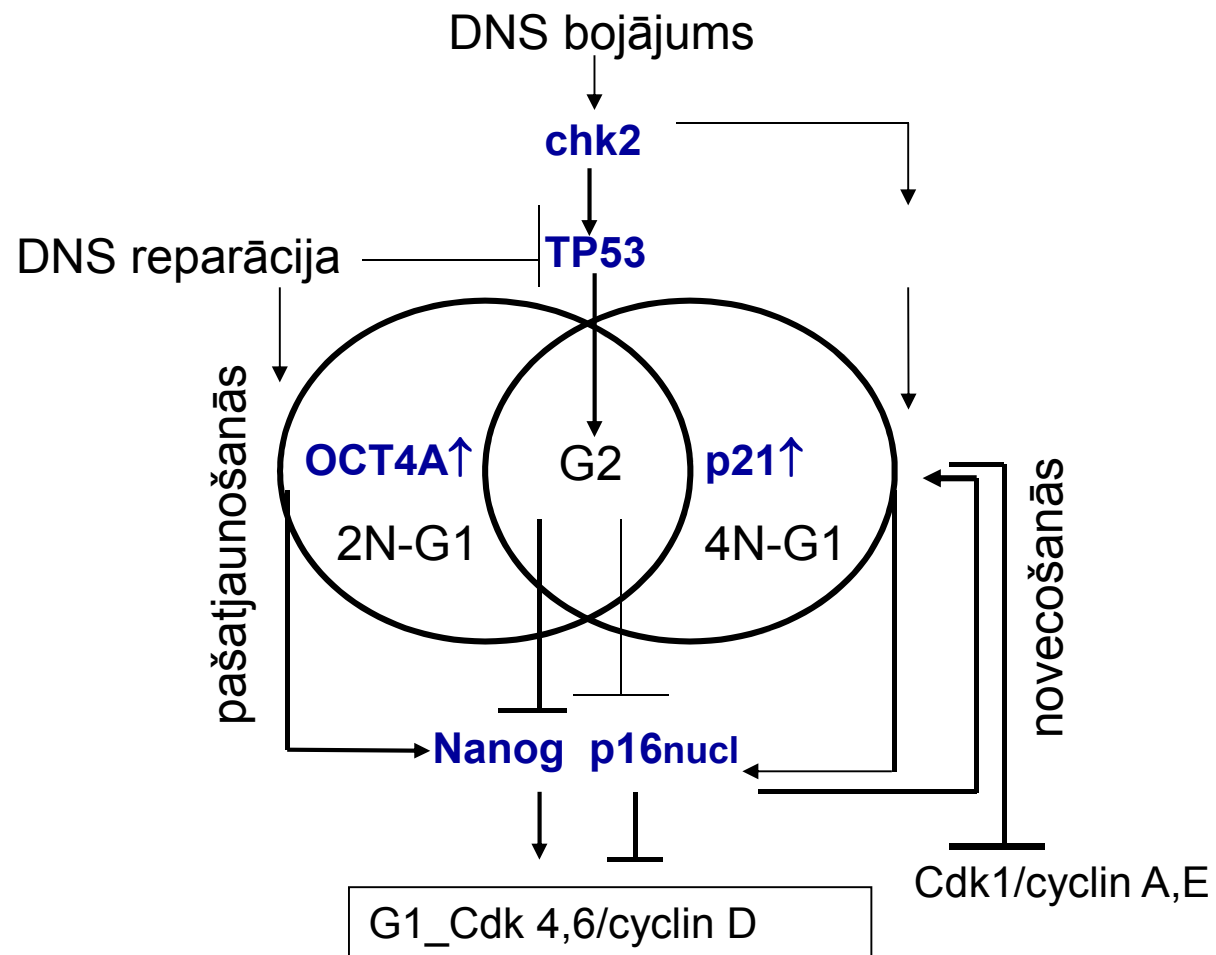




Autofāgijas lomas izpēte vēža šūnu rezistencē pret genotoksisko stresu

- Apskata raksts: Macroautophagy-aided elimination of chromatin: Sorting of waste, sorting of fate? Jekaterina Erenpreisa, Anda Huna, Kristine Salmina, Thomas R. Jackson and Mark S. Cragg. **Autophagy**. 2012 Aug 30;8(12). (IF=7.453)
- **Galvenās atziņas:** *Genotoksiskais stress izsauc hromatīna autofāgiju, kura šeit apskatīta šādu bioloģisko procesu (1) atgriezeniskas endoploīdijas (2) DNS sintēzes (3) DNS reparācijas (4) hromatīna-kodola membrānas sadarbības (5) autofāgijas citoplazmā kontekstā.*
- Tika turpināts darbs pie vēža šūnu pašatjaunošanās un novecošanās mijiedarbības mehānisma izpētes. Par šo tēmu sagatavots un iesniegts oriģināls zinātnisks raksts: DNA damage causes TP53-dependent coupling of self-renewal and senescence pathways in embryonal carcinoma cells. (iesniegts **Cell Cycle**)
- **Galvenās atziņas:** Šis darbs parāda OCT4 un p21 vienlaicīgu TP53-atkarīgu aktivāciju G2 arestā PA1 embrionālas karcinomas šūnās pēc DNS bojājuma ar etopozīdu, kas sagatavo abus procesus. Atkarībā no DNS reparācijas veiksmīguma šūnas sadalās divos kompartimentos, 2N-G1 vai caur 'mitotic slippage' 4N-G1, aktivējot, attiecīgi pašatjaunošanās vai novecošanās programmu.





Biobankas papildināšana un miRNS sekrēcijas mehānismu izpēte

- Tā papildināta ar 56 krūts vēža un 10 plaušu vēža pacientu audzēju un normālo audu paraugiem, kā arī 111 krūts vēža pacientu asins paraugiem un klīnisko informāciju. Ir apkopoti biomarkjeru pepsinogēns I un pesinogēns II testēšanas rezultāti un sagatavots raksts: Serum pepsinogen concentrations dynamics after H. pylori eradication in long term follow up.
- **Galvenās atziņas:** Rakstā parādīts, ka PGII līmenis un PGI/II attiecība 30 mēnešus pēc sekmīgas H. pylori eradikācijas ir būtiski zemāka kā pirms ārstēšanas. Korelācija ar PGII līmeni bija izteiktāka pacientiem bez atrofijas, kamēr korelācija ar PGI/II attiecību tika novērota abās pacientu grupās. Tas liecina par pakāpenisku iekaisuma samazināšanos pēc H. pylori infekcijas izārstēšanas un apstiprina, ka PGII un PGI/II var tikt izmantoti kā biomarkjeri sekmīgas H. pylori eradikācijas noteikšanai.
- Tika iesākts darbs pie miRNS sekrēcijas mehānismu izpētes potenciālajās plaušu vēža cilmes šūnās. Iznācis apskata raksts: Cell-free microRNAs as diagnostic, prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. Zandberga E, Kozirovskis V, Ābols A, Andrejeva D, Purkalne G and Linē A. *Genes, Chromosomes & Cancer*. 2012 (in press) (IF=3.306)
- **Galvenās atziņas:** Rakstā apskatīti miRNS sekrēcijas mehānismi un to loma plaušu vēža diagnostikā, prognostiskā un terapijas efektivitātes prognozēšanā. Parādīts, ka vēža šūnas var sekretēt miRNS eksosomās, mikrovezikulās, kā arī augsta blīvuma lipoproteīnu daļiņās un AGO proteīnu kompleksos. Izvirzīta hipotēze, ka miRNS sekrēcija ir jauns starpšūnu komunikācijas mehānisms un tam var būt loma vēža un mikrovides saziņā, kā arī vēža cilmes šūnu fenotipa iegūšanā.



6. Pretvēža terapijas un vēža metastazēšanos inhibējošu medikamentu izpēte

- Izmantojot specifiskas krāsvielas MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltertrazolija bromīds) un kristālvioleto (CV) tiks analizēts **jaunsintezēto vielu citotoksiskais efekts *in vitro*** (inhibīcijas koncentrāciju IC_{50}) uz cilvēka fibrosarkomas HT-1080 un peles hepatomas MG22 šūnu līnijām;
- **Efektīvākie savienojumi tālāk tiks pārbaudīti uz asinsvadu veidošanās inhibēšanas spēju matrigēlā**, izmantojot cilvēka nabas saites vēnas endotēlija šūnu līniju HUVEC;
- Efektīvākos savienojumus pārbaudīs pēc to spējas inhibēt metastazēšanās procesu, izmantojot matrigēla membrānas pārklātas ar peļu melanomas šūnu līniju B16-GFP.
- Singleta stāvoklī ierosinātā skābekļa koncentrācijas šūnu vidē spektrofometriskā noteikšana.
- Singleta stāvoklī ierosinātā skābekļa pretvēža efekta noteikšana *in vitro*.
- Metaloproteināzes aktivitātes mērīšana jaunsintezētu inhibitoru klātbūtnē.



Pētījuma rezultātu prezentācija

- Starptautiska farmakoloģijas konference „Targeting cellular regulatory systems”, Rīga, 20-21/04/2012
- Multidisciplinārs simpozijs „Molecular Oncology: from Laboratory Bench to Medicine”, Kijeva, 17-22/09/2012
- New derivatives of furan and thiophene as inhibitors of MMPs and angiogenesis *A.Gulbe¹, E.Jaschenko¹, I. Shestakova¹, S.Lubina¹, A.Leonchiks², Z.Rudevica², L.Ignatovich¹ Latvian Institute of Organic Synthesis, ²Latvian Biomedical Research and Study Centre*



Eksperimentālā pieeja

- Vielu citotoksicitātes noteikšana, izmantojot šūnu monoslāņu kultūras un spektrofotometriski nosakot izdzīvojošo šūnu skaitu (CV, MTT)
- Jaunsintezētu inhibitoro vielu pārbaude pēc to spējas inhibēt MMP aktivitāti izmantojot augstas caurlaidspējas atlases sistēmu un fluorescenti iezīmētus peptīdus (FRET)
- Kapilāru tīkla struktūru veidošanās noteikšana potenciālu inhibitoro vielu klātbūtnē *in vitro* izmantojot polimerizētu matrigēlu endotēlija šūnu līnijai HUVEC-2
- Asinsvadu veidošanās analīze dzīvnieku modeļos *in vivo* nosakot asinsvadu blīvumu matrigēlā un audzējā
- Metastazēšanās pētīšana *in vivo* nosakot melanomas metastāzes peļu plaušās
- **Trialkilstannāna un triptofāna oksidēto produktu pretvēža efekta mehānisma pētīšana *in vitro***, izmantojot standartu 12 rindu 96-lauciņu plati, realizējot ķīmiskus procesus 3. rindās (lauciņos emiteros) un fiksējot vēža monoslāņu šūnu dzīvotspēju 9. rindas (lauciņos detektoros).



Vielu pārbaudes un atlases shēma

Vielu skrīnings,
skaits (2012)

36 Mazmolekulāru savienojumu sintēze

↓
Citotoksiskuma (IC_{50}) noteikšana

36

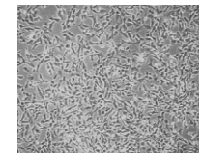
un

Toksiskuma (LD_{50}) noteikšana

HT-1080 – cilvēka fibrosarkoma

MG-22A – peļu hepatoma

3T3NIH – peļu embrionālie fibroblasti



↓
MMP inhibīcijas raksturošana

30

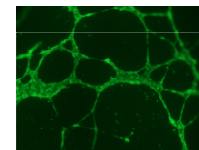
Augstas caurlaidspējas skrīnings



↓
Angioģenēzes inhibīcija *in vitro*

22

HUVEC2 – cilvēka endotēlijs;
Matrigēls (BD Biosciences)



↓
Angioģenēzes inhibīcija *in vivo*

15

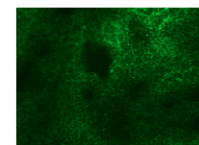
Balb/c peles;
Matrigēls (BD Biosciences)



↓
Audzēju augšanas inhibīcija

12

Peļu sarkoma S-180 (CCL8);
ICR peles



↓
Audzēju metastāžu inhibīcija

6

Peļu melanoma B16;
C57/BL peles

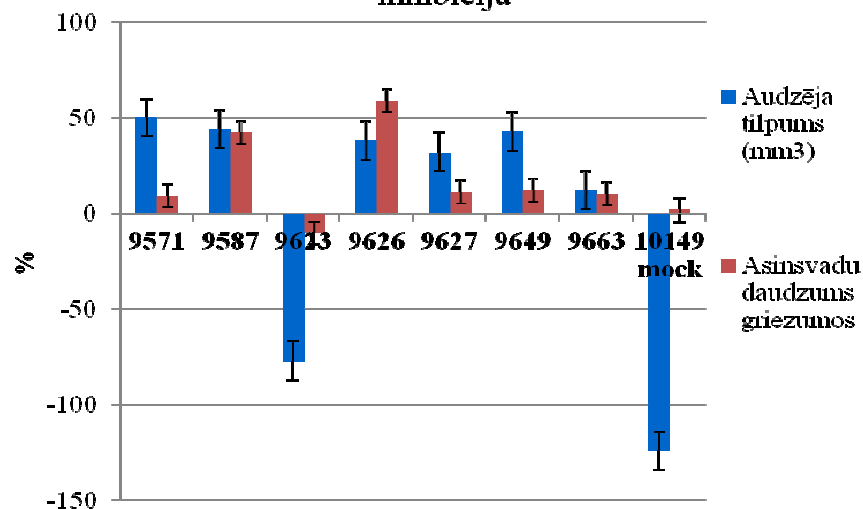


1 Atlasīti perspektīvi patentspējīgi savienojumi

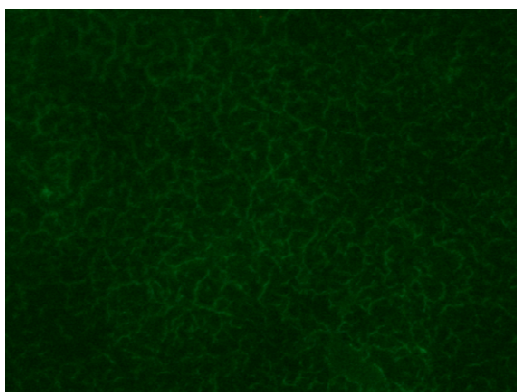
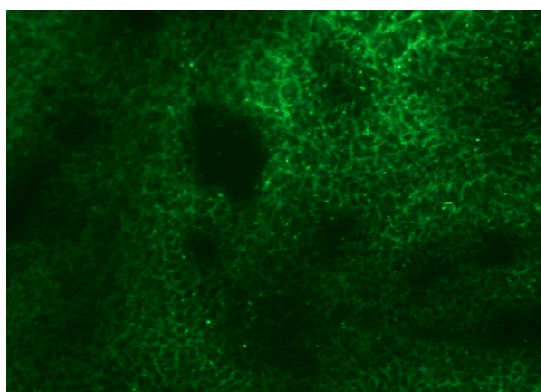
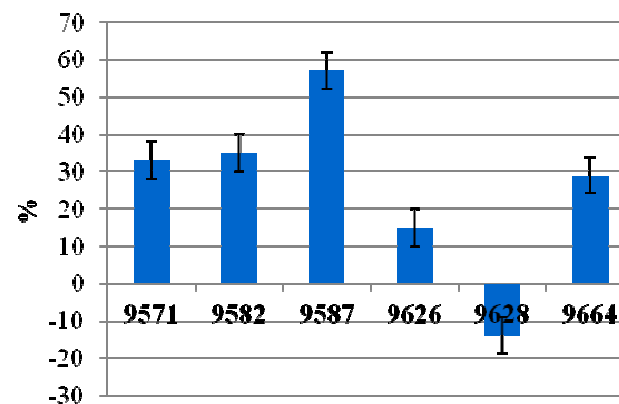


Asinsvadu, audzēju un metastāžu veidošanās inhibīcijas analīze

A. Peļu sarkomas augšanas un angiogēzes inhibīcija



B. Audzēja B-16 metastāžu inhibīcija plaušās



Attēls. Peļu sarkomas S-180 (CCL8) griezumā, Dextran-FITC

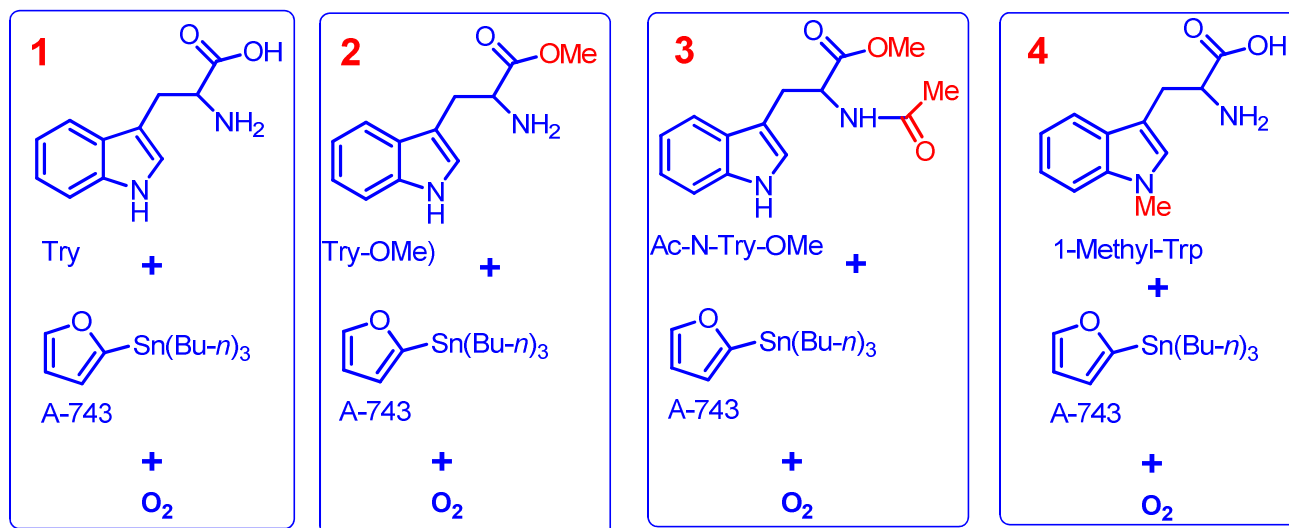


Melanomas B-16 metastāzes C57/BL peles plaušās, kontroles grupa, 24 dienas

A.Gulbe, E.Jaschenko, I. Shestakova, S.Lubina, A.Leonchiks, Z.Rudevica, L.Ignatovich.
Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvian Biomedical Research and Study Centre



Tryptofāna un tributilfurilstanāna pretvēža efekta mehānisma pētīšana, izmantojot standartu 12 rindu 96-lauciņu plati



Eksp. Nr	Lauciņi emiteri			Izdzīvojušo šūnu daudzums paneles rindās salīdzinājumā ar kontroli								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	A743 + Try + O ₂			0	0	37	63	78	76	75	79	102
2	A743 + Trp-OMe + O ₂			82	81	95	100	113	99	95	101	122
3	A743 + Ac-N-Trp-OMe + O ₂			1	0	1	0	2	23	41	51	88
4	A743 + 1-Methyl-L-Trp + O ₂			113	122	104	133	105	95	99	99	88

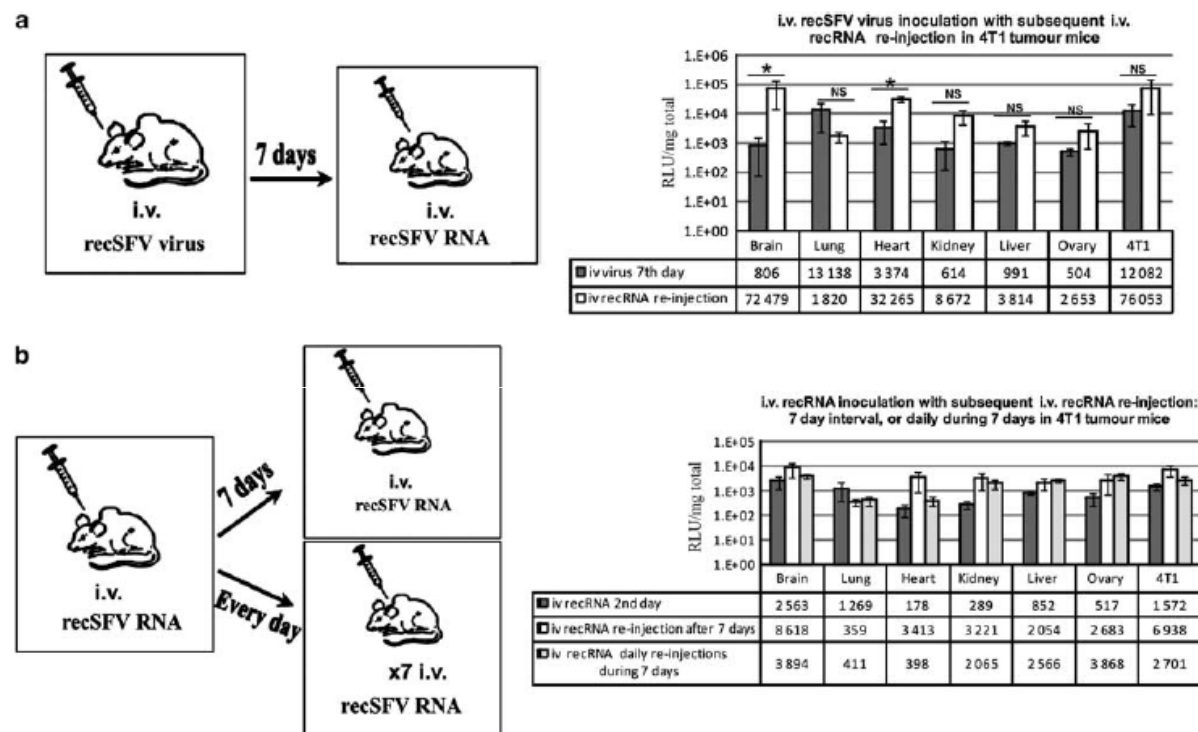


7. DNS, RNS, proteīnu, peptīdu un mazmolekulāro medicīnisko preparātu piegādes sistēmas izstrādāšana

- Konstruēt **alfavīrusu (Semliki, Sindbis) vektorus** jaunu pretvēža vakcīnu u terapeitisko preparātu kandidātu izveidošanai;
- Pārbaudīt rekombinanto alfavīrusu replikonu ekspresijas efektivitāti šūnu kultūrās;
- Pārbaudīt rekombinanto alfavīrusu replikonu ekspresijas efektivitāti *in vivo* eksperimentālo dzīvnieku (peļu) modeļos;
- **Noteikt potenciālo vakcīnu efektivitāti** dzīvnieku (peļu) modeļos;
- Panākt efektīvu RNS un DNS vektoru pārnei dažādās šūnu kultūrās *in vitro*;
- Panākt ilgtspējīgu izvēlēto gēnu ekspresiju mērķa šūnās *in vitro* un *in vivo* - izmantojot jauna tipa alfavīrusu vektorus (ar nomāktu replikācijas spēju un zemāku citotoksicitāti);
- Piemeklēt **optimālus micellas vai liposomas veidojošos savienojumus alfavīrusiem līdzīgu daļiņu pārnesei mērķa šūnās un audos** - mērķtiecīgi analizējot OSI sintezēto gēnu transportēšanas līdzekļu bioloģisko aktivitāti un citotoksicitāti.
- Izveidot noteiktas adreses nesošas VLD ar gēnu inženierijas metodēm pagarinot dabiskos kapsīdu strukturālos proteīnus vai radot virsmas mutantus adrešu ķīmiskai piešķiršanai.
- Izpētīt šo VLD rekonstrukcijas un pakošanas iespējas ;
- Radīt produktus- ar mRNS, oligonukleotīdiem , antibiotikām, nanomagnētiem iepakotas, specifiskas šūnu pazīšanas adreses nesošas nanodaļiņas augšminēto materiālu piegādei šūnās.
- Amfifīlo savienojumu konstruēšana un sintēze liposomu un bolasomu veidošanai.
- Peptīdu tipa adreses daļas konstruēšana un konjugātu ar amfifīliem savienojumiem iegūšana.
- Amfifīlo savienojumu pētījumi lipīdu slānī, nanoagregātu veidošanās un uzbūves pētījumi.
- Gēnu transfekcijas aktivitātes noteikšana (sadarbībā ar BMC)
- Citotoksiskās aktivitātes noteikšana, toksicitātes pētījumi un ietekmes uz doksorubicīna un 5-fluoruracila pretvēža darbības efektivitāti noskaidrošana.



SFV (Semliki meža vīrusa) vektoriem ir augsts potenciāls jaunas pretvēža gēnu terapijas stratēģijas izstrādāšanai



Attēls. SFV spēja mērķtiecīgi piegādāt transgēnu (luciferāzi) 4T1 audzēja šūnām, neatkarīgi no vektora injekcijas veida (i.v., i.p., i.t.). Parādīta SFV recRNS spēja nodrošināt transgēna (luciferāzes) ekspresiju peļu modelī pēc i.v. un i.p. RNS injekcijām. Izmantojot izstrādātās vīrusu/RNS reinjekcijas shēmas, var pagarināt transgēna (luciferāzes) ekspresiju in vivo.

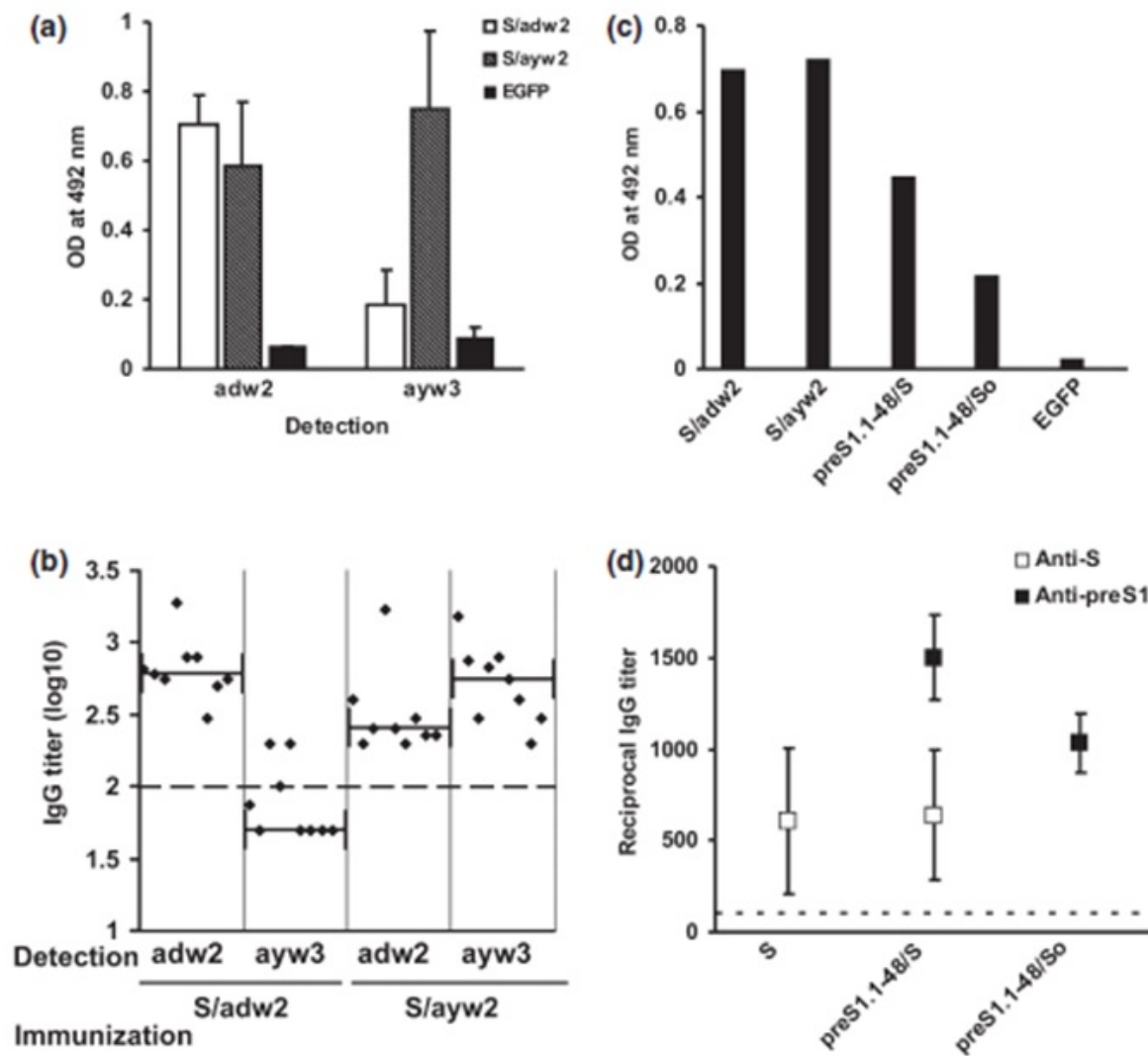
Vasilevska J, Skrastina D, Spunde K, Garoff H, Kozlovskā T, Zajakina A. Semliki Forest virus biodistribution in tumor-free and 4T1 mammary tumor-bearing mice: a comparison of transgene delivery by recombinant virus particles and naked RNA replicon. *Cancer Gene Ther.* 2012 Aug;19(8):579-87.



- Izmantojot rekombinantos Semliki meža vīrusa (rSMV) vektorus hepatīta B vīrusa virsmas proteīnu (HBsAg) piegādei modeļdzīvniekos tika pierādīts, ka **rSMV spēj ierosināt HBsAg subtipa-neatkarīgu neitralizējošo antivielu veidošanos**. Bez tam, Th1 tipa atbildes ierosināšana liecina par rSMV **potenciālu imunoterapeitiskās stratēģijas** izveidei - cīņai pret vīrusa hepatītu B nākotnē. Pētījuma rezultāti publicēti SCI žurnālā „Journal of viral hepatitis” ([Niedre-Otomere B](#), [Bogdanova A](#), [Skrastina D](#), [Zajakina A](#), [Bruvere R](#), [Ose V](#), [Gerlich WH](#), [Garoff H](#), [Pumpens P](#), [Glebe D](#), [Kozlovska T](#)., „Recombinant Semliki Forest virus vectors encoding hepatitis B virus small surface and pre-S1 antigens induce broadly reactive neutralizing antibodies. **J Viral Hepat.** 2012 Sep;19(9):664-73. Impact factor – 4,088).



Hepatīta B vīrusa (HBV) antivielu noteikšana, izmantojot ELISA metodi, BALB/c pelēs pēc imunizācijas ar rekombinantā Semliki Meža vīrusa (rSFV) vektoriem.



(a) Antivielu, kas iegūtas ar rSFV-S/adw2, rSFV-S/ayw2 un rSFV-EGFP, piesaistīšanās pie platēm, kuras noklātas ar raugos producētiem HbsAg adw2 un adw3. Serums tika atšķaidīts 1:75. (b) Anti-HBs beigu titri pēc imunizācijas ar rSFV-S/adw2 un rSFV-S/ayw2. Peļu serumi dažādos atšķaidījumos tika testēti platēs, kuras noklātas ar raugos producētiem HbsAg adw2 un adw3. Horizontālās līnijas ataino mediānu. (c) Plates tika pārklātas ar subvirālajām HBsAg/ayw2 daļiņām, kas attīrītas no hroniska HBV nēsātāja plazmas. IgG, kas iegūti ar norādītajiem rSFV, tika izgulsnēti no peļu seruma ar Na₂SO₄ un pievienoti koncentrācijā 1,5 mg/L. (d) Anti-S/ay (rHBsAg) un anti-pre-S1 (peptīds 10-36, genotipa D numerācija) beigu titri. Deviņas peles tika imunizētas ar rSFV-S/ayw2, septiņas ar rSFV-pre-S1.1-48/S un septiņas ar rSFV-pre-S1.1-48/S₀. rSFV-S/ayw2 grupā visās pelēs tika novērota atbilde. rSFV-pre-S1.1-48/S vai rSFV-pre-S1.1-48/S₀ grupā visas peles uzrādīja specifiskus anti-pre-S1 titrus. Līnijas reprezentē standartnovirzi. Horizontālā līnija (b) un (d) apzīmē titru pie atšķaidījuma 1:100 un virs kura vērtības peles tika klasificētas kā imūno atbildi veidojošas.



8. Bērnu vecuma iedzimto un iegūto slimību prognozēšanas, diagnostikas un ārstēšanas klīniska, molekulārbioloģiska un morfofunkcionāla izpēte

- Pētīt sociālos faktorus, vides un veselības aprūpes organizāciju saistībā ar **smagi noritošām infekcijas slimībām bērniem Latvijā**.
- Novērtēt **sistēmiskā iekaisuma atbildes sindroma (SIRS)** inducētās citokīnu spektra un to koncentrāciju pārmaiņas asins serumā un citokīnu pārmaiņu kopsakarības ar klasiskajiem klīniski diagnostiskajiem izmeklējumiem ar SIRS un sepsi. Pētīt endotēlija disfunkciju saistībā ar SIRS un sepsi. Ieviest klīniskajā praksē mūsdienīgas medicīniskās tehnoloģijas SIRS agrīnai diagnostikai bērniem ar drudzi komplikāciju riska prognozēšanai. Noteikt dažu DNS polimorfismu saistību ar risku saslimt ar SIRS un veikt analīzi atrasto haplotipu saistībai ar saslimšanu un reakciju uz medikamentiem.
- Veikt **bērnu hronisko (autoimūno) slimību genotipēšanu**, noskaidrojot jaunus riska un protektīvos lokusus.
- Pētīt gastrointestinālā trakta un infekciju lomu alerģisko slimību attīstībā, noskaidrojot alerģijas attīstības prediktorus.
- Pētīt bērnu mirstības rādītāju saistību ar veselības aprūpes pieejamību kvalitātes rādītājiem, sociāliem un bioloģiskiem faktoriem, kā arī atšķirības Baltijas valstu kontekstā.
- Izstrādāt integrētu vienotu protokolu alerģisko slimnieku datu analīzei. Analizēt alerģisko slimību pacientu aizkuņģa dziedzera funkcionālo stāvokli un analizēt H. Pylori inficētību higiēnas hipotēzes kontekstā, identificējot alerģijas prediktorus.
- Izstrādāt protokolu **bērnu mirstības cēloņu** analīzei. Veikt bērnu mirstības cēloņu analīzi saistībā ar aprūpes kvalitātes un pieejamības rādītājiem.
- Veikt **iedzimto attīstības anomāliju** (kraniofaciālās displāzijas, kuņģa - zarnu trakta slimības) morfopatoģenēzes mehānismu analīzi anomāliju skartos audos ontoģenētiskā aspektā, kā arī izdarīt augstāk minēto faktoru korelāciju iespējamā diagnostiski prognostiskā algoritma izstrādei. Veikt biežāko iedzimto ķirurģisko patoloģiju (gremošanas trakta neaurejamība, diafragmas patoloģija) diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrādi slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes paaugstināšanai un dzīves kvalitātes uzlabošanai.
- Veikt biežāko ar X saistīto garīgās atpalicības (XLMR) patoloģiju molekulārās diagnostikas pilnveidošanu, balstoties uz XLMR gēnu paplašinātu analīzi, pielietojot jaunākās tehnoloģijas.



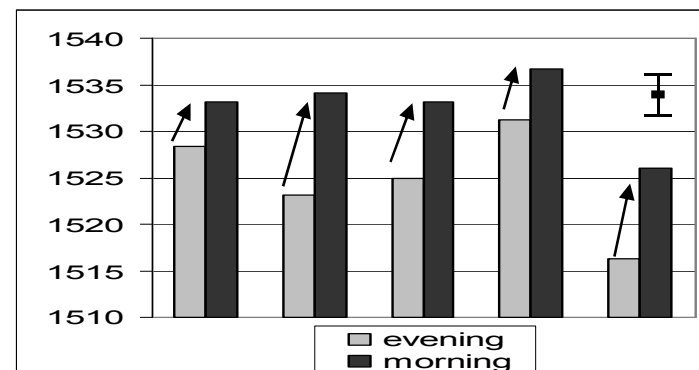
Ultraskaņas ātruma izmaiņas bērniem ar akūtu dehidratāciju, iestājoties stacionārā un pēc terapijas saņemšanas

Metode hidratācijas novērtēšanai jaundzimušajiem un zīdaiņiem, mērot ultraskaņas ātrumu mīkstajos audos, aprobēta Bērnu Klīniskajā Universitātes slimnīcā un Rīgas dzemdību namā, iekļaujot 42 jaundzimušo vecuma bērnu un 21 bērnu, vecumā no 1 līdz 5 gadiem.

Pilot clinical study of novel ultrasonic hydration monitor for infants.

A. Tatarinov, N. Sarvazyan, D. Gardovska, L. Eihvalde, I. Kreicberga Pētījuma rezultāti prezentēti International Symposium on Biomedical Engineering and Medical Physics, Rīga, 2012. gada 10. - 12. oktobris

USV, m/s



Ultraskaņas ātruma izmaiņas bērniem ar akūtu dehidratāciju, iestājoties stacionārā un pēc terapijas saņemšanas.

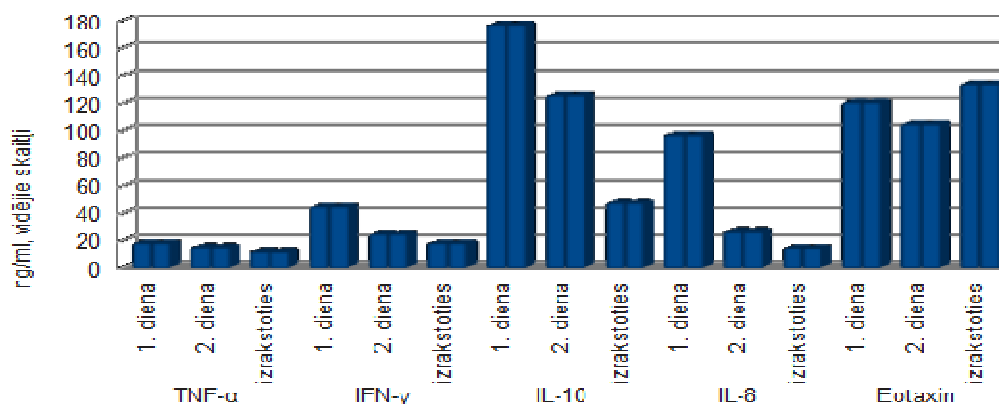


Iekaisuma faktoru loma iedzimtu sejas šķeltnu etiopatogēnēzē, pacientiem ar sepsi

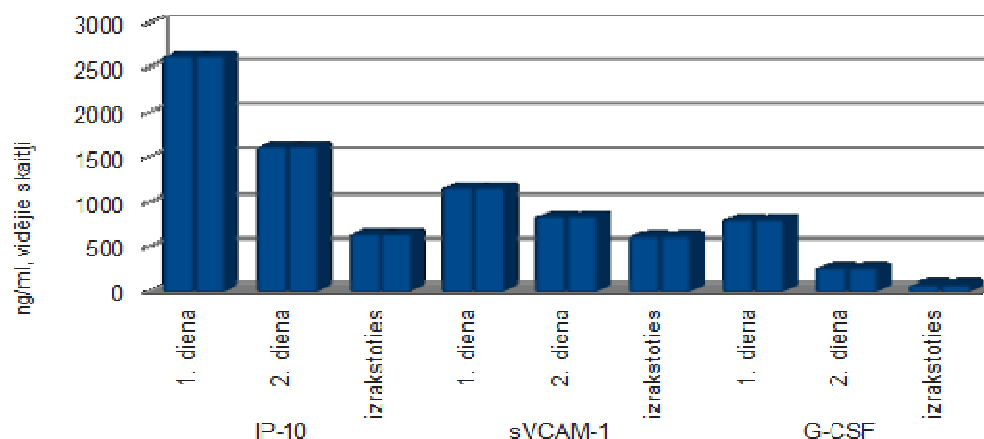
11 bērniem ar iedzimtām sejas šķeltnēm noteikti biomarkšieri (citokīni – IL-10, IL-6, IL-8, TNF-alfa). Pētījumiem izmantots operācijas materiāls. Iegūti dati, kas liecina par iekaisuma lomu iedzimtu sejas šķeltnu etiopatogēnēzē.

Expression of Growth Factors and Growth factor Receptors in Human Cleft-Affected Tissue. Stomatologia. (Krivicka B., M.Pilmane, I.Akota). (In press, accepted) (PubMed).

Iekaisuma citokīnu dinamika pacientiem ar sepsi – 1



Iekaisuma citokīnu dinamika pacientiem ar sepsi – 2



Pētījums par iedzimtām neparazītiskām liesas cistām

- Re-evaluation of histological findings of non-parasitic splenic cysts. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2012.- Vol.24.- Nr.3.- pp.316-319 (P.Vajda, K.Schaarschmidt, A.Petersons et al.) (Published in PubMed – indexed for MEDLINE).
- Multicentru studija. 1980-2006. 4 Eiropas valstu 6 bērnu ķirurģijas centros ārstēti 50 slimnieki ar iedzimtām neparazītiskām liesas cistām. Darbā veikta operācijas materiāla (ekstirpēto liesas cistu audu) morfoloģiska un imūnhistoloģiska izpēte. Noteikti sekojoši imūnhistokīmiski marķieri – citokeratīns, mezoteliomas antivielas un karcino-embrio-antivielas. Noskaidrots, ka 11 gadījumos ir **klūdaini noteikta diagnoze, resp., veidojums uzskatāms par pseidocistu, kas visbiežāk novērojams pēc liesas traumas**. Iegūti jauni priekšstatī par liesas veidojumu etiopatogēnēzi. Izvirzīts jauns liesas veidojumu diagnostikas un ārstēšanas protokols.



Panton-Valentine leukocidīna (PVL) toksīna pozitīvā Staphylococcus aureus molekulārā epidemioloģija, tā izsaukto saslimšanu klīnika un iznākumi bērniem Latvijā

- **Lienes Čupānes promocijas darbs**
- Publikācija: Cupane L, Pugacova N, Berzina D, Cauce V, Gardovska D, Miklaševics E. Patients with Panton-Valentine leukocidin positive Staphylococcus aureus infections run an increased risk of longer hospitalisation. ***Int J Mol Epidemiol Genet.*** 2012;3(1):48-55. Epub 2012 Feb 28.



9. Infekcijas aģentu un saimniekorganisma ģenētiskā fona mijiedarbība

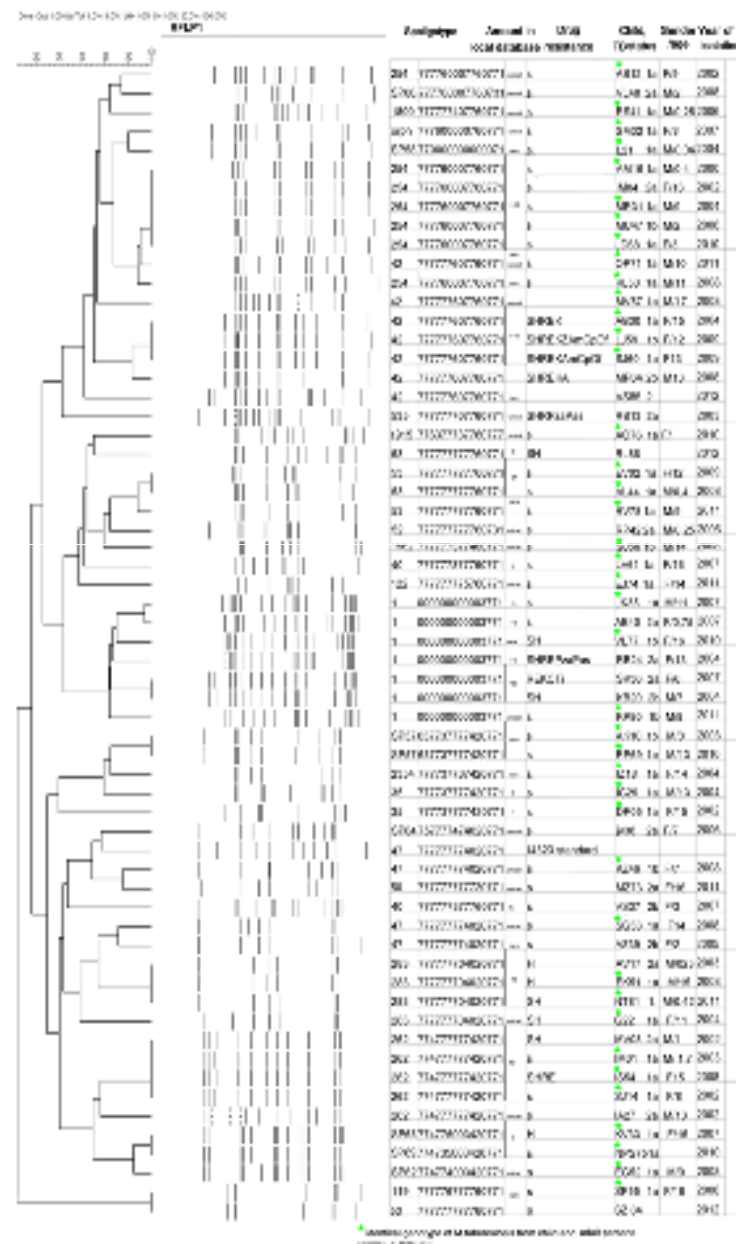
- Izpētīt izplatītāko un Latvijai aktuālāko **imūnsupresējošo vīrusu** (HIV, hepatīta A, B, C un gripas vīrusu) un saimniekorganisma mijiedarbības bioķīmiskos, imunoloģiskos, imūnģenētiskos un virusoloģiskos mehānismus, identificēt mijiedarbības galvenās likumsakarības un iezīmēt ar tām saistītās klīniskās konsekvences.
- Veikt **vīrusinfekciju veicinātu autoimūno sistēmas slimību** klīnisko un imunoģenētisko izpēti, lai noskaidrotu vīrusu iesaistes molekulāros un ģenētiskos mehānismus un identificētu jaunus, klīnikā pielietojamus biomarkierus personalizētas terapijas pieejas izstrādāšanai.
- Izpētīt **tuberkulozes epidemioloģisko situāciju** sabiedrībā un bērnu imunoloģisko statusu, lai uz pētījumu pamata dotu rekomendācijas profilaktiski epidemioloģisko pasākumu veikšanai
- Izpētīt biežāko **nozokomiālo infekciju** (ķirurģiskās brūces infekcija, pneimonija, centrālā katetra infekcija) biežumu, etioloģiju, iznākumu un arī ārstēšanas izmaksas daudzprofilu slimnīcā.



No bērniem izolēto *Mycobacterium tuberculosis* genotipi, identificētie kontakti, mikobaktēriju zāļu rezistence

Attēls. Ar genotipēšanu var dokumentēt tuberkulozes infekcijas pārnesi. **Aktīva tuberkulozes transmisija no bērna uz bērnu ir reta**, molekulārā genotipēšana 68% gadījumu apstiprina kontaktu (ģimenes un sociālie) inficēšanās ceļu. Atklāts samērā augsts unikālo genotipu daudzums, kas norāda uz nezināmiem sabiedrībā cirkulējošiem infekcijas avotiem jeb ārpusrobežu infekcijas transmisijas iespēju. Klasterētie genotipi Latvijā ir plaši izplatīti, bet agresīvākais *Beijing* genotipa procents (12%) starp bērniem ir zemāks nekā pieaugušajiem (30%)

I.Pole.



Slimības aktivitātes un agresivitātes rādītāji reimatoīdā artrīta slimniekiem

Tabula 1. Slimības aktivitātes un agresivitātes rādītāji reimatoīdā artrīta slimniekiem

Rādītāji	Slimnieki ar B19 latentas infekcijas marķieriem	Slimnieki ar B19 aktīvas infekcijas marķieriem
DAS	3,94±0,31	5,52±0,21
CRP	3,97±0,58 mg/L	47,3±9,73 mg/L
RF	63,19±22,73 U/ml	267,37±59,64 U/ml
Anti-CCP	71,22±45,59 U/ml	398,60±120,11 U/ml

Tabula. Reimatoīdā artrīta slimniekiem ar aktīvas B19 infekcijas marķieriem vidējais slimības aktivitātes punktu rādītājs ir gandrīz 1,5 reizes, C reaktīvā proteīna daudzums vairāk kā 10, reimatoīdā faktora daudzums vairāk kā 4 un antivielu daudzums pret ciklisko citrulinēto peptīdu vairāk kā 5 reizes lielāks nekā reimatoīdā artrīta slimniekiem ar latentas B19 infekcijas marķieriem

Dependence of rheumatoid arthritis activity and agresivity on the presence of parvovirus B19 infection markers (iesniegts Arthritis Care & Research).



Apkopoti punkta prevalences pētījumu rezultāti vairāku gadu garumā

- Tabula. Prevalences pētījumā iekļauto slimnīcu skaits, antibiotikas saņemošo pacientu īpatsvars un ar veselības aprūpi saistītu infekciju prevalences**

	Slimnīcu skaits	Iekļauto pacientu skaits	Pacientu īpatsvars ar antibiotikām (%)	Antibiotikas nozīmētas, lai ārstētu VASI (% 95% CI)
2003	1	3150	26.8 (25,3-28,4)	3.9 (3.3-4.6)
2004	9	3774	24.8 (23,5-26,2)	4.0 (3.4-4.6)
2005	12	4800	28.6 (27,3-29,9)	3.1 (2.7-3.7)
2006	5	2657	26.0 (24,3-27,7)	3.7 (3.0-4.5)
2007	11	3843	27.0 (25,6-28,4)	3.5 (3.0-4.2)
2008	3	1549	28,5 (26,3-30,8)	3,1 (2,4-4,1)
2009	2	1252	23,3 (21,1-25,8)	3,8 (2,9-5,0)
2010	6	2475	32,9 (31,0-34,7)	3,3 (2,6-4,1)
2011	15	3702	39,0 (37,5-40,7)	3,9 (3,3-4,5)*





BIOMEDICINE



PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTĒS SLIMNĪCA