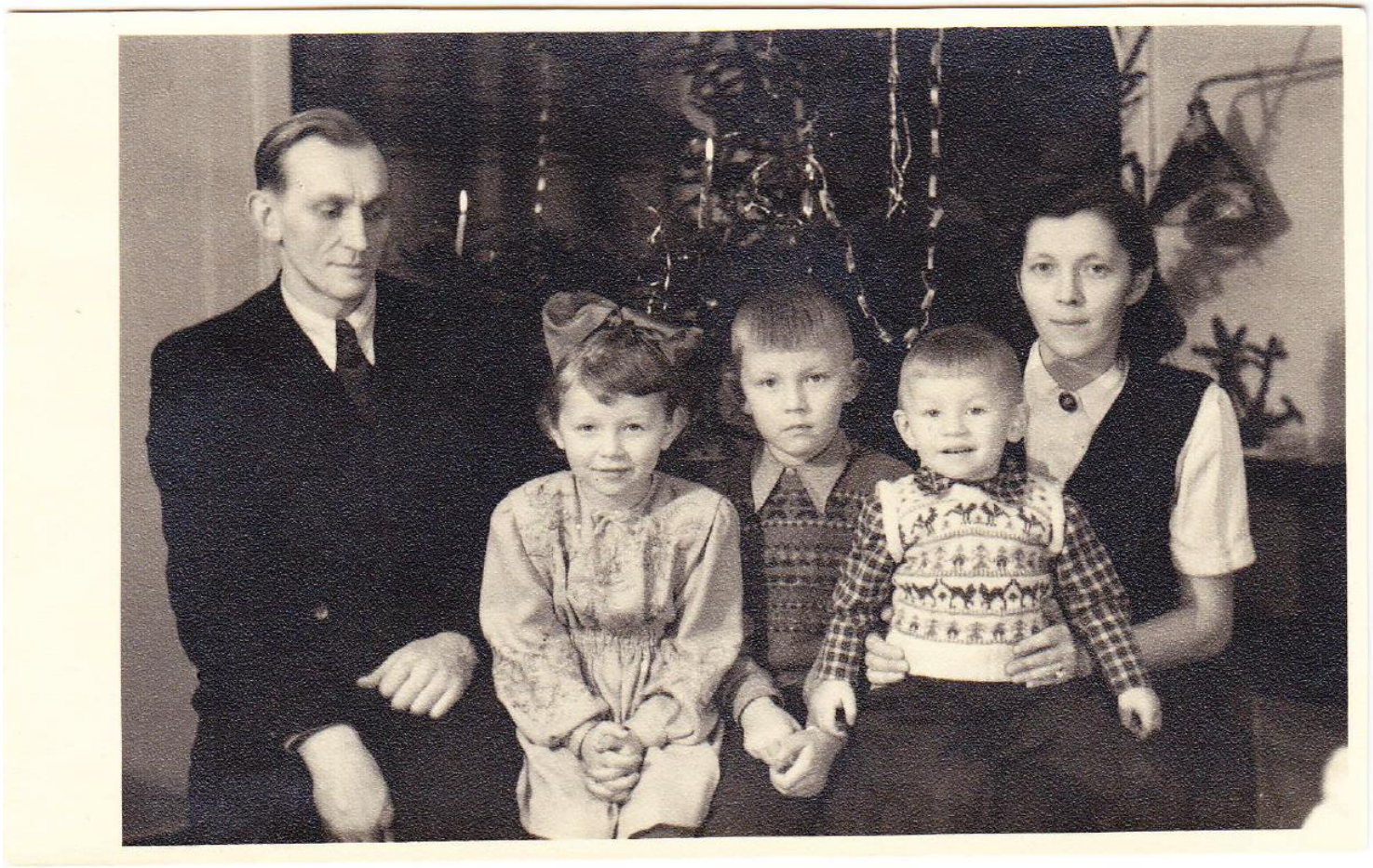
RNAst DNAni ja sealt närvirakkudeni – minu teekond

Mart Saarma
Tartu Tamme Gümnaasium
13. veebruar, 2026.a.

Kodust Tartu Ülikooli

Jõulud 1953. aastal



Tartu 5. Keskooli keemia eriklassis aastatel 1964-1967

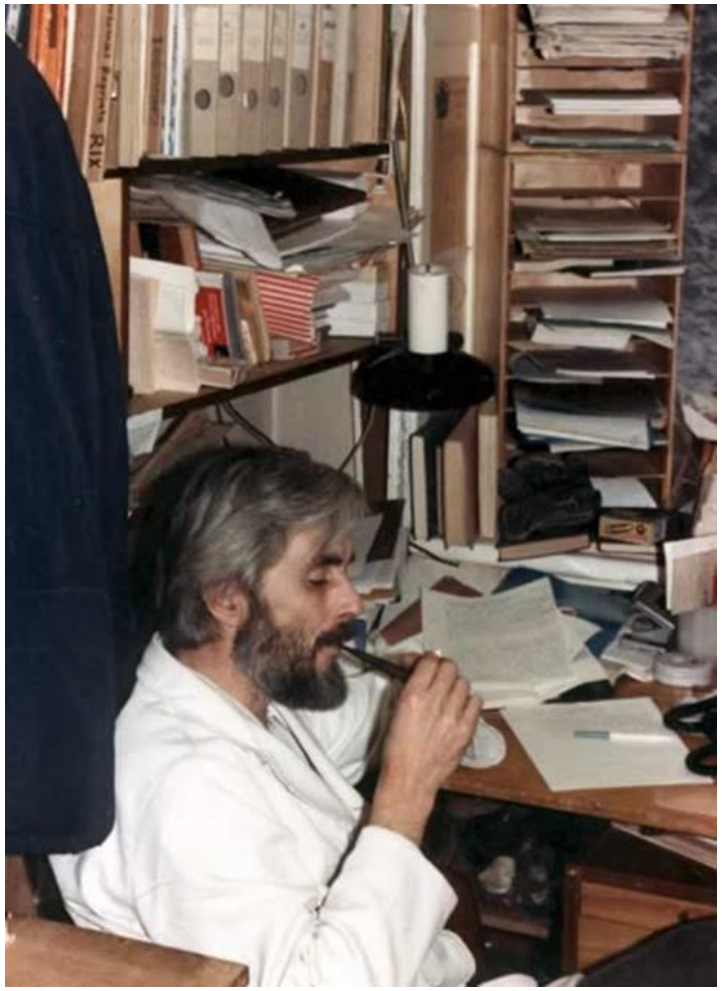
Kooli võeti testide põhjal ja korra nädalas meid õpetati Tartu Ülikooli Keemiahoones

Keskkooli lõpetamine

Tartu Ülikooli Keemiahoone
Biokeemia kateeder– alustasin 1968

Ma õppisin eriprogrammiga biokeemiat ja molekulaarbioloogiat 1967-1972

Minu juhendajad Prof. Artur Lind and Dr. Richard Villems

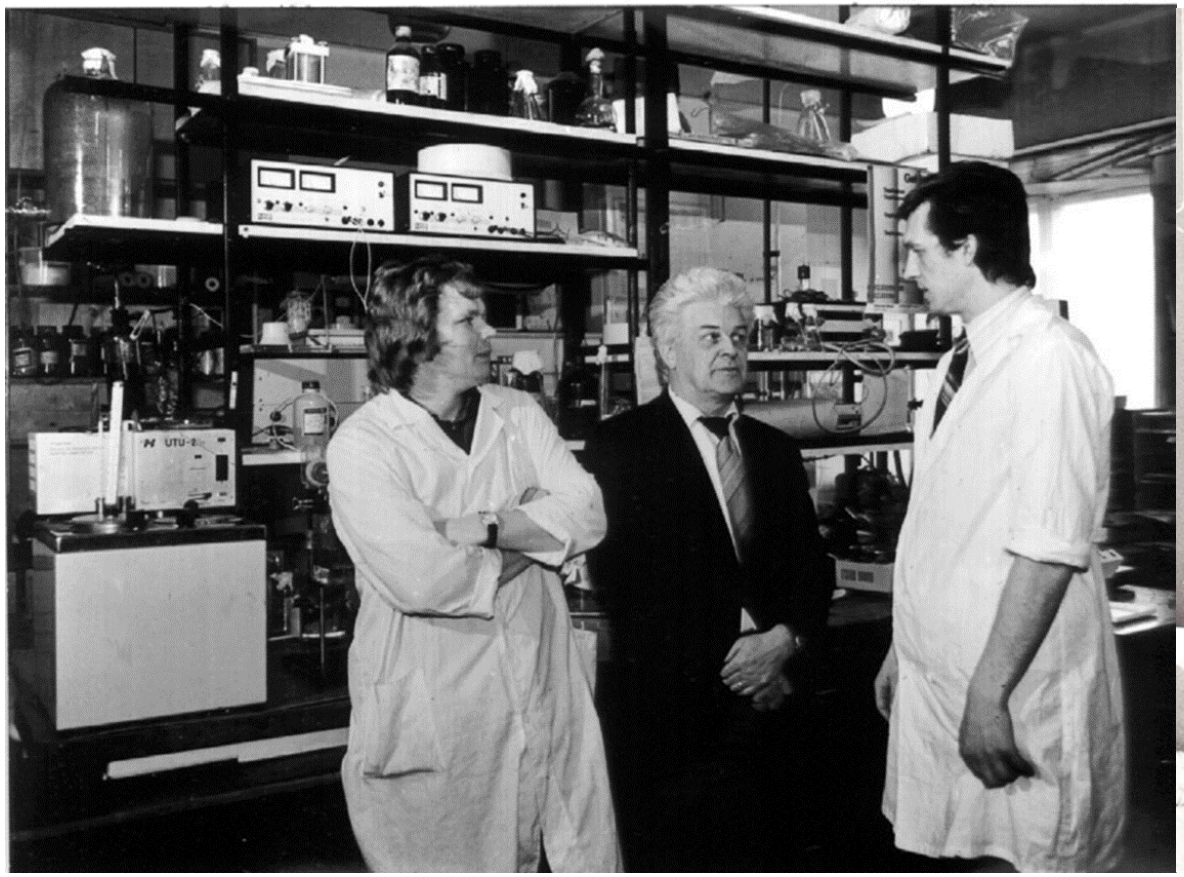


Ribosoomi 5S RNA avastamine

Ribosoomide eraldamine koos Andres Metspaluga

Valkude ja RNA eraldamine kromatograafia meetoditega

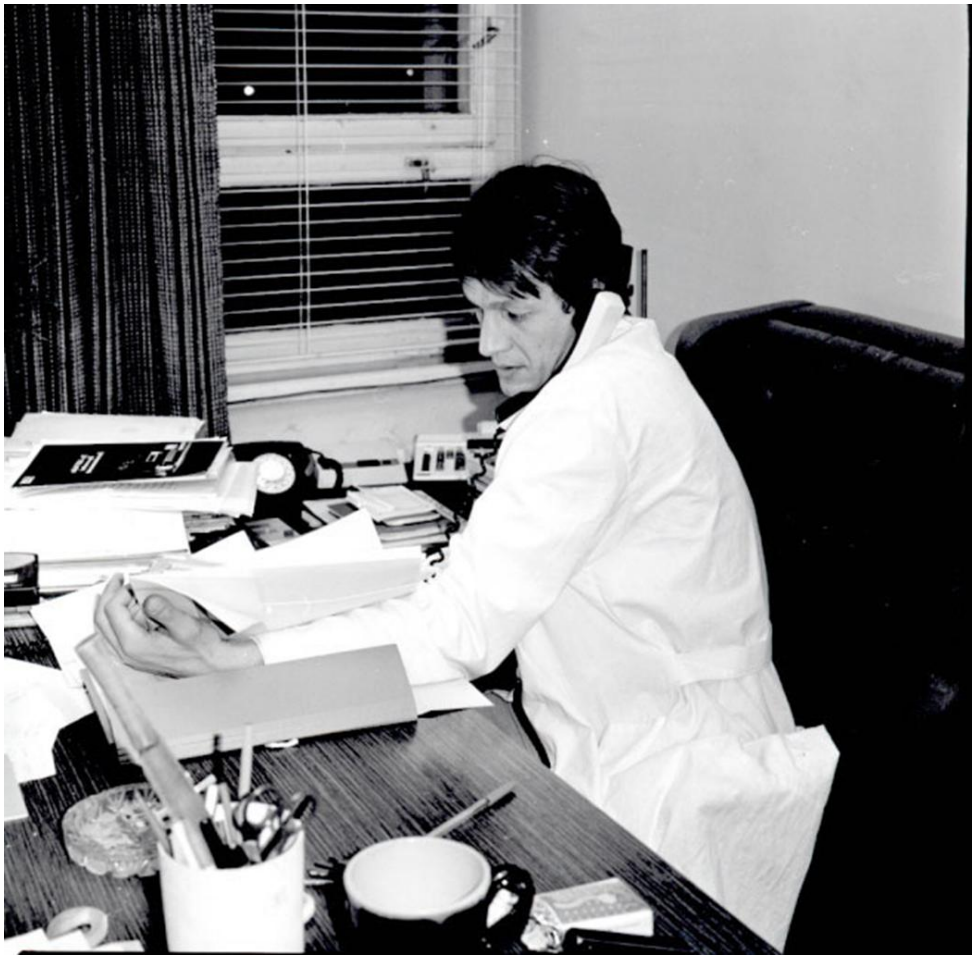
Prof. Artur Lind ja Dr. Andres Metspalu



Kaitsesin väitekirja (PhD) Tartu Ülikooli arstiteaduskonna nõukogus 1975. aastal

Laboratooriumi juhataja Teaduste Akadeemia FIs ja KBFIs aastatel1977-1990

Kaheksakümnendatel omas kabinetis



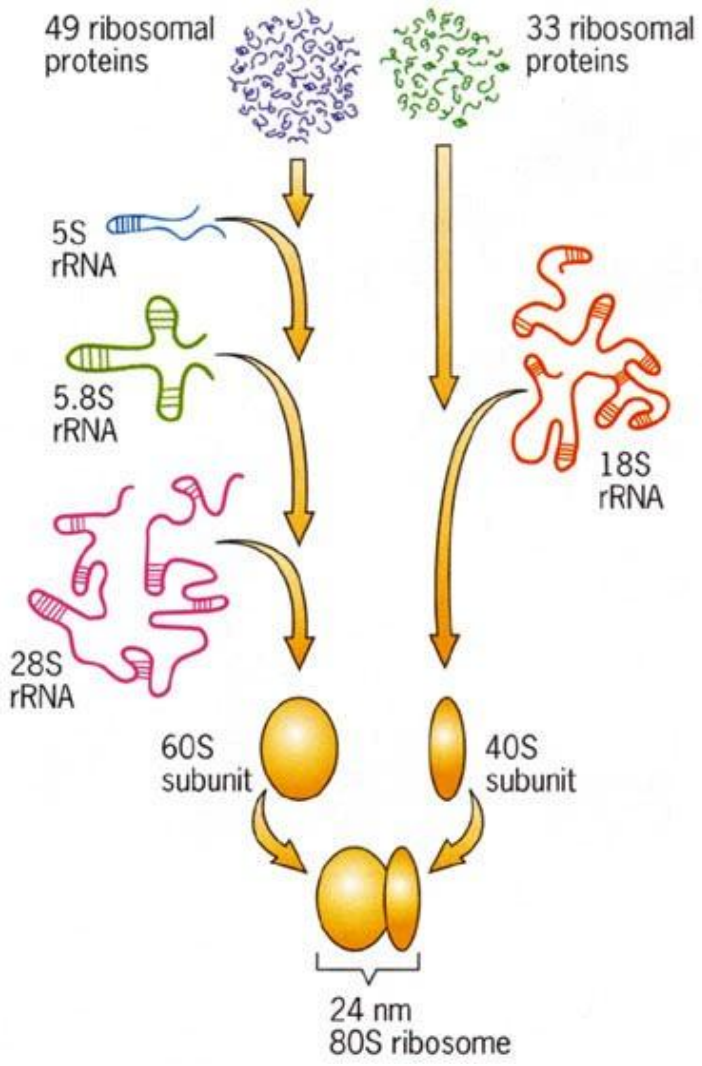
Konverentsil Moskvas
Akadeemik A. A. Baev juhatab

Rahvusvahelisel konverentsil Poolas1979

Koos Richard Villemsiga Tartus 1981

Mida me uurisime?

Imetajate ribosoomid 2014



Avaldasime ajakirjas Nucleic Acids Research 1978 & 1980 uurides 5S RNA ja 5.8S RNA struktuuri

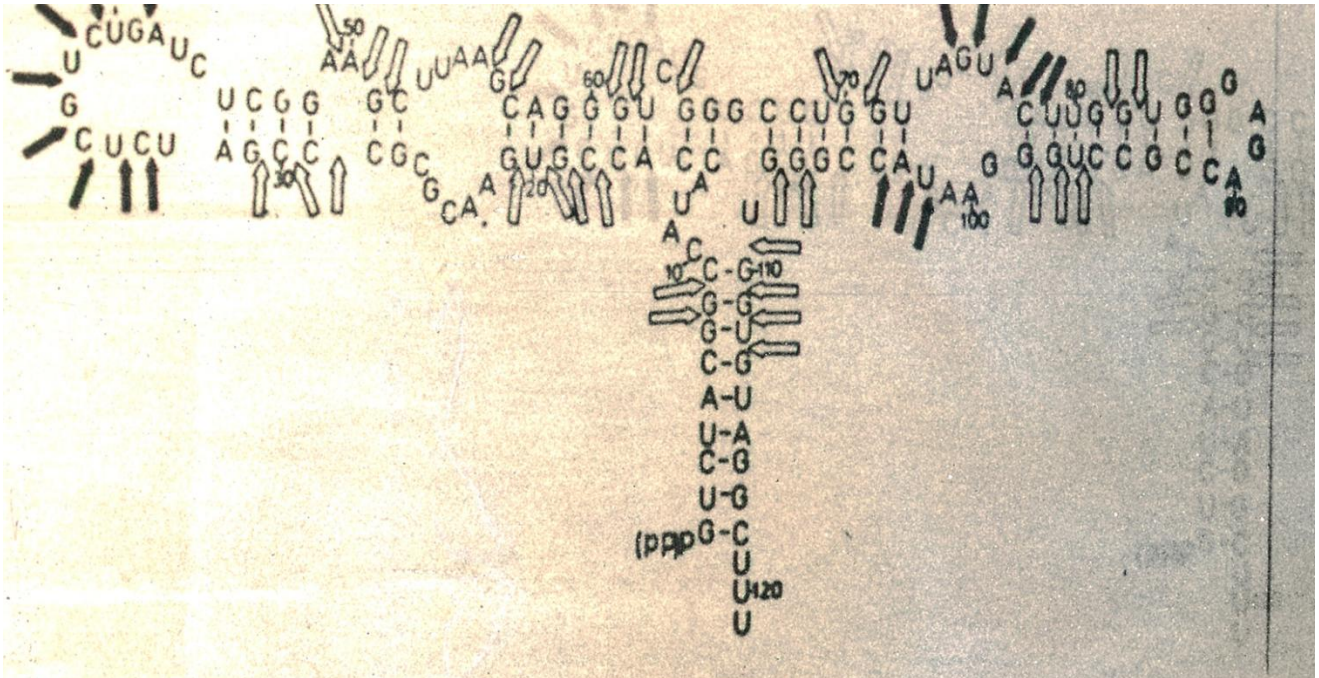
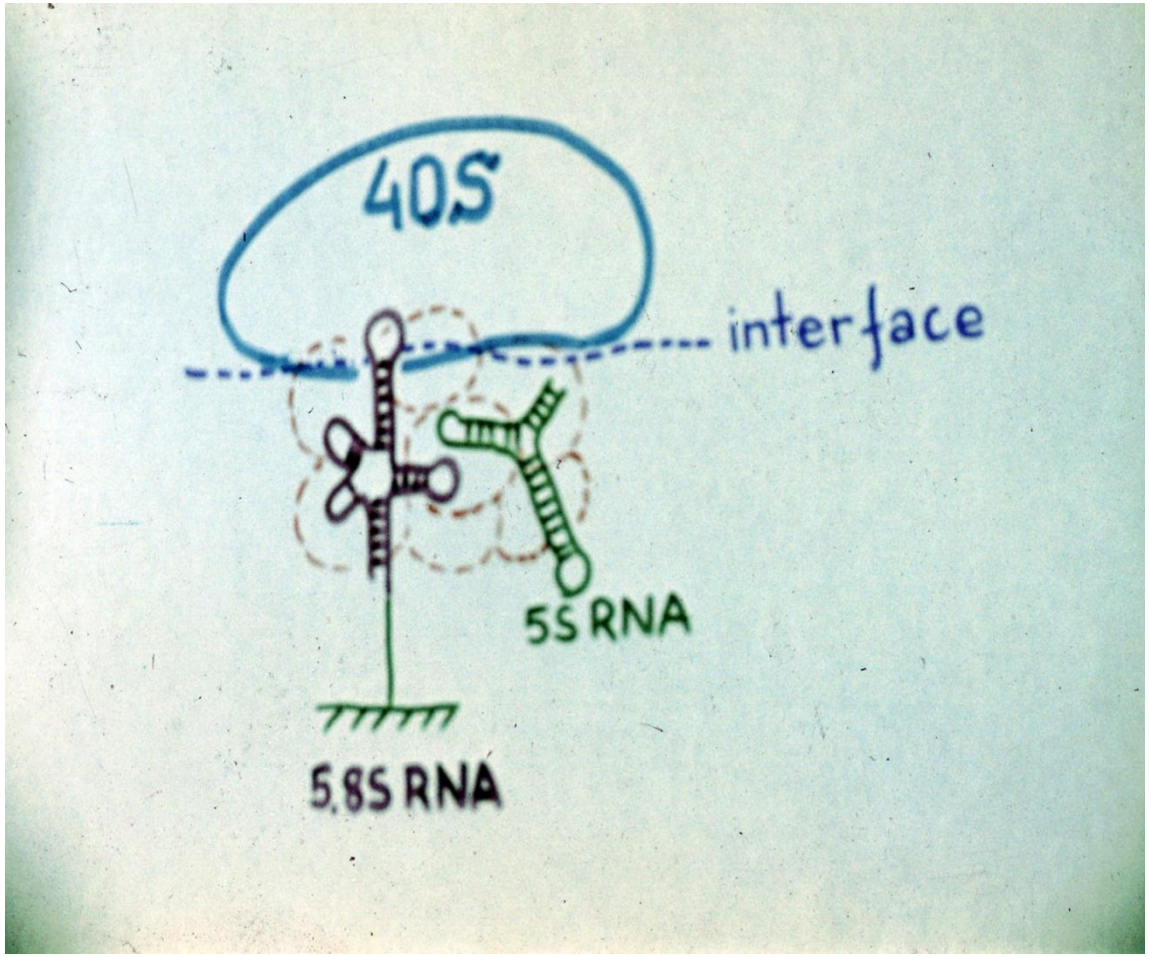


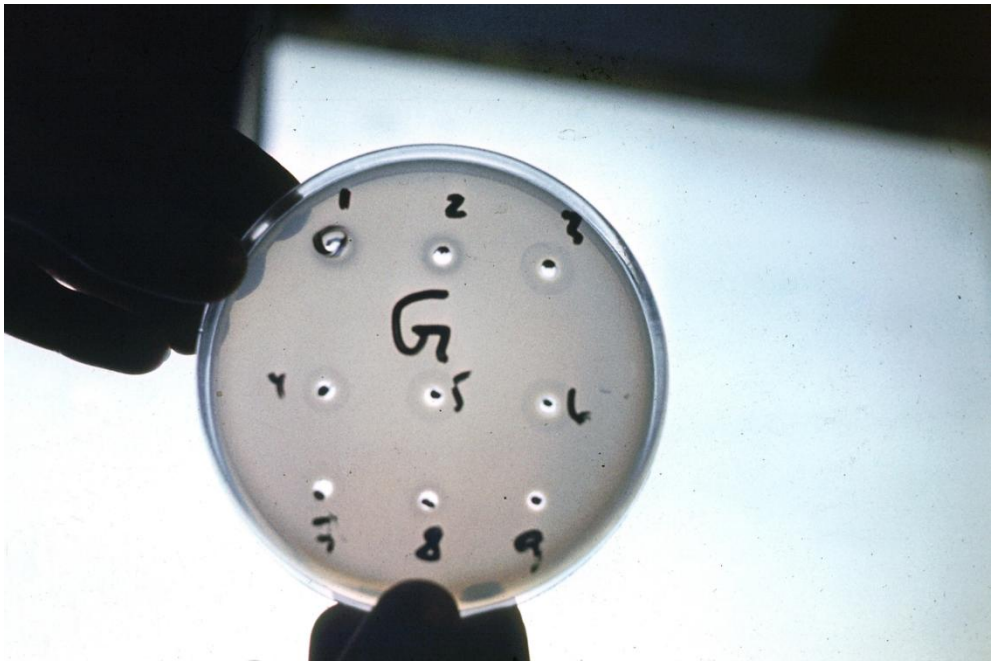
Figure 2. A summary of S_1 nuclease and cobra venom endonuclease (CVE) cleavage sites in rat liver 5S ribosomal RNA. The secondary structure model is redrawn from the publication of Nishikawa and Takemura [7]. The solid arrows indicate the S_1 nuclease cleavage and open arrows CVE cleavage, respectively.

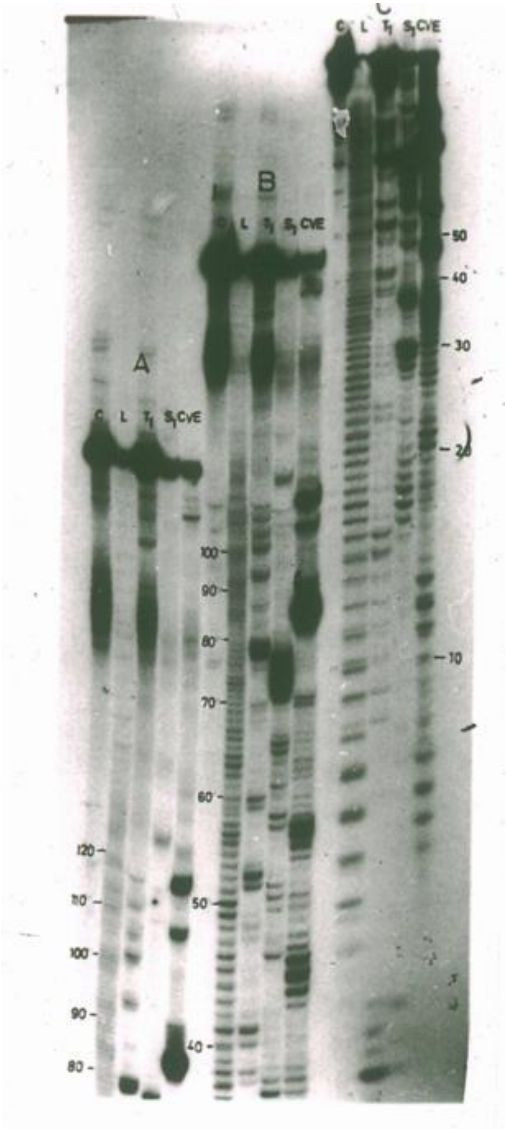
Avastasime 5S RNA ja 5.8S RNA kompleksid valkudega



Mida kasulikku me tegime?

Alustasime Eestis geenitehnoloogia 1976





Tõime Eestisse moodsad genetehnoloogia meetodid. Esimesed DNA sekventsid 1979

Dr Julian Gordoni laboris Baselis FMI külalisena 1982. aastal. Huvi immunoloogia ja neuroteaduse vastu.

Julian töötas välja Western blot analüüsi ja kui mina laboris töötasin, ka dot-immunoblot analüüsi.

Sain koolitust monoklonaalsete antikehade ja immunoloogiliste analüüside alal.

Hakkasin huvituma neuroteadusest ja kohtusin Baselis Hans Thoeneni ja Martin Schwabiga.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 76, No. 9, pp. 4350–4354, September 1979
Biochemistry

Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: Procedure and some applications

(ribosomal proteins/radioimmunoassay/fluorescent antibody assay/peroxidase-conjugated antibody/autoradiography)

HARRY TOWBIN*, THEOPHIL STAEHELIN†, AND JULIAN GORDON*‡

*Friedrich Miescher-Institut, P. O. Box 273, CH-4002 Basel, Switzerland; and †Pharmaceutical Research Department, Hoffman–La Roche, CH-4002 Basel, Switzerland

Tagasi Tartus, Indrek Tootsi ja Richard Villemsiga panime 1982. aastal aluse monoklonaalsete antikehade tootmisele

Indrek Toots ja Jüri Sõber arendasid ELISA komplektide kaubanduslikku tootmist põllumajanduslikult oluliste kartuliviiruste testimiseks monoklonaalsete antikehade abil.

Arendasime ELISA komplekti närvikasvufaktori kvantitatiivseks tuvastamiseks.

Koos Soome ettevõttega Wallac Ltd. arendasime mitmekordse märgistusega TR-FIA.

Sõber, J., Järvekülg, L., Toots, I., Radavsky, J., Villems, R. & Saarma, M. (1988) Antigenic characterization of potato virus X with monoclonal antibodies. J. Gen. Virol., 69, 1799-1807.

Arumäe, U., Neuman, T., Sinijärv, R. & Saarma, M. (1989) Sensitive time-resolved fluoroimmunoassay of nerve growth factor and the disapparance of nerve growth factor from rat pheochromocytoma PC12 cells culture medium. J. Immunol. Meth. 122, 59-65.

Saarma, M., Järvekülg, L., Hemmilä, I., Siitari, H. & Sinijärv, R. (1989) Simultaneous quantification of two plant viruses by double-label time-resolved immunofluorimetric assay. J. Virol. Meth., 23, 47-54.

Nukleiinhappeid modifitseerivate ensüümide kasutamine ja tootmine

Location of single-stranded and double-stranded regions in rat liver ribosomal 5S RNA and 5.8S RNA

Indrek Toots, Andres Metspalu, Richard Villems, Mart Saarma

Nucleic Acids Research, Volume 9, Issue 20, 24 October 1981, Pages 5331–5344,
https://doi.org/10.1093/nar/9.20.5331
Published: 24 October 1981 **Article history** ▾

Kari Pitkänen Pekka Mattila

Koostöös prof. Aavo Aaviksaare laboriga alustasime Finnzymes Ltd. jaoks ensüümide ja valkude tootmist Soomes.

Tihe koostöö Pekka Mattila ja Kari Pitkäneniga Finnzymes Ltd.

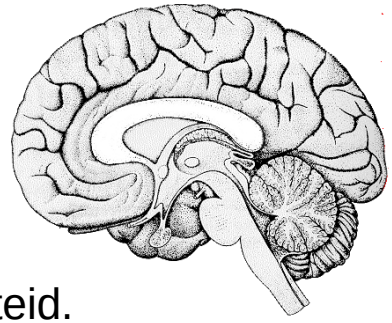
Helsingi periood

Helsingi periood

- Helsingi Ülikooli Biotehnoloogia Instituudi direktor1990-2008
- Neuroteaduste Tippkeskuse juhataja ja instituudi teadusdirektor 2008-2018
- Biotehnoloogia instituudi teadusdirektor 2018-

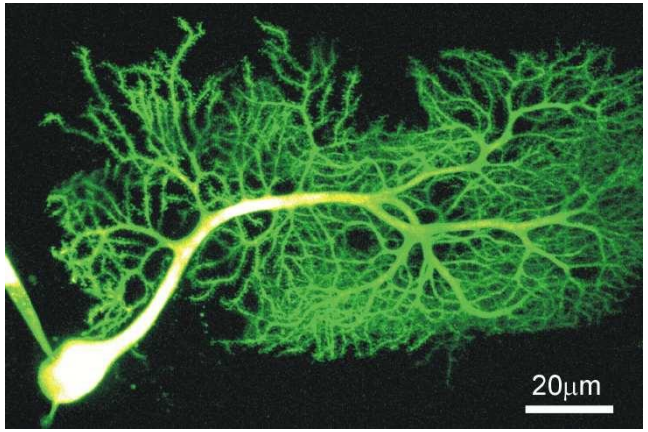
Ajust ja tehisarust

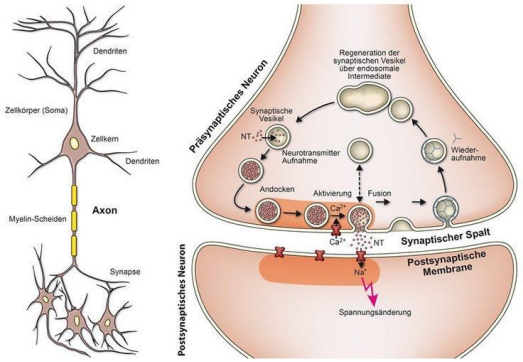
Aju uurimise tähtsus



- Mõista aju tegevuse põhimõtteid.
- Selgitada mõtlemise, mälu ja teadvuse olemust ja mehhanisme.
- Mõista neuroloogiliste (sealhulgas degeneratiivsete) haiguste patogeneesi ning arendada uusi ravimeid ja ravimeetodeid.
- Aidata kaasa tehisaru arendamisele.

Neuronid võtavad vastu, integreerivad, salvestavad ja edastavad teavet elektriliste ja keemiliste signaalide abil



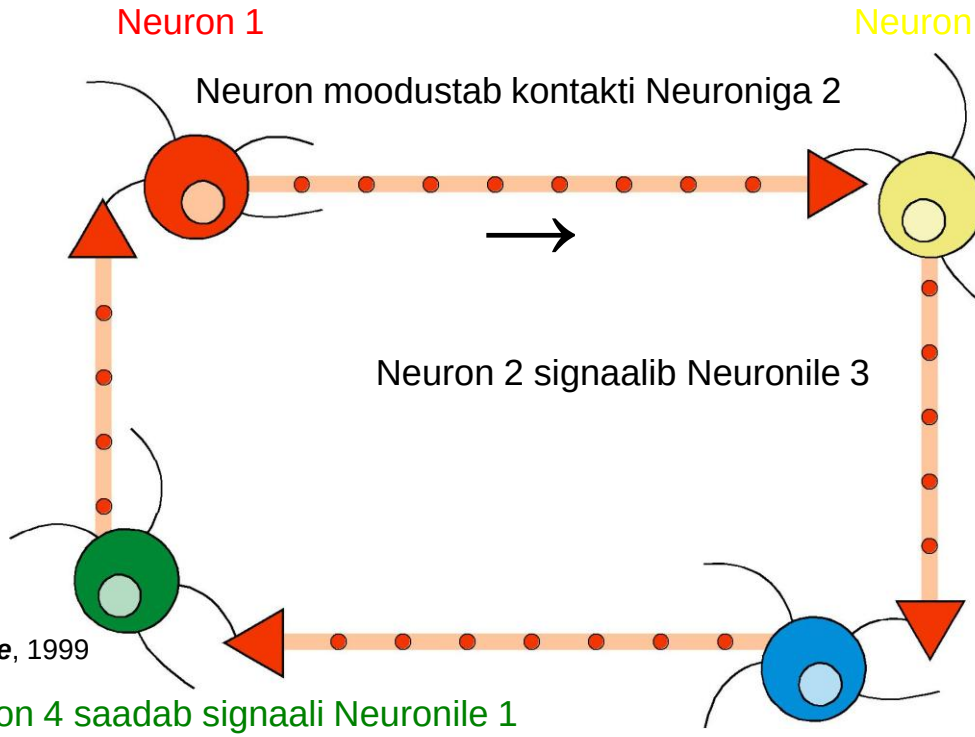


Inimese ajus on 10^{11} neuronit ja üle 10 000 erinevat tüüpi neuroni; nad kasutavad 20% keha energiast.

Sünapside kaudu moodustavad neuronid neuronite võrgustikke. Inimese ajus on 10^{14} sünapsit. Linnutee galaktikas on $2x10^{11}$ tähte.

Neuronaalseid signaale saab aegruumiliselt moduleerida.

Neuronid teevad neuronite võrke, mis muutuvad väliste signaalide mõjul olles mälu ja õppimise aluseks



Neuron signaliseerib:

Aktiveerib geene ja valke

Reguleerib sekretsiooni

ja valkude liikumist rakku etc.

Rivera et al. Saarma ***Nature***, 1999

Neuronite omadused ja arvuti

Ülesanne on võtta vastu, integreerida ja edasi saata signaale.
Kasutatakse elektrilist ja keemilist signaali (arvutis vaid elektrilist).

Signaali ülekannet saab moduleerida (arvuti – jah).

Kontaktide arvu saab muuta (arvuti – jah aga veel kohmakalt).

Iga üksik neuron analüüsib signaali, enne edasi saatmist (arvuti – ei).

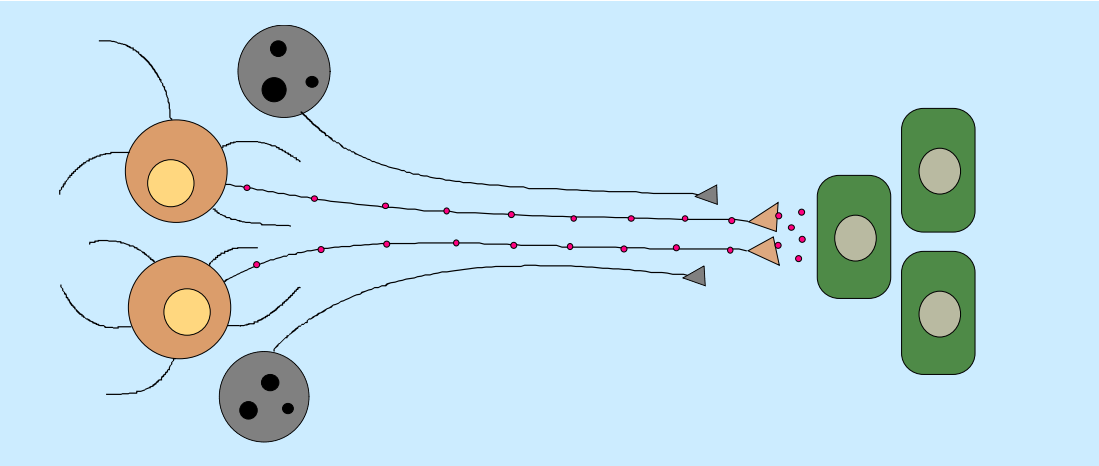
On spetsiaalsed nn. kontrollivad neuronid (arvuti – ei).

Mälu ja mõtlemine põhineb signaali ülekande moduleerimisel ja sünapsi struktuuri muutmisel.

Närvirakkude elu ja surma uurimisest

Neuronid surevad arengu, vananemise, aga ka haiguste ja vigastuste tagajärjel

Millised faktorid soodustavad neuronite ellujäämist ja kaitsevad neid vigastuste ja surma eest? Kas neid tegureid saab kasutada neurodegeneratiivsete haiguste (PD, ALS) ja ajuinsuldi raviks, kus haigust modifitseerivad ravimeetodid täielikult puuduvad?

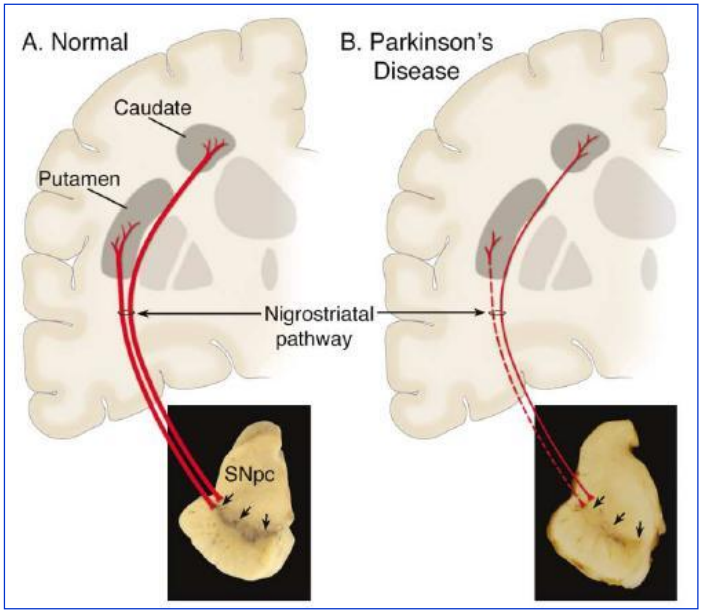


Umbes 50% neuronitest sureb arengu käigus PCD tõttu ja neid päästavad neurotroofsed faktorid

Parkinsoni tõbi (PD)

- Progresseeruv neurodegeneratiivne liikumishäire
- Dopamiini neuronite kadu nigrostriataalses rajas
- Lewy kehad, mis sisaldavad α-sünukleiini
- Peamised sümptomid: liikumise aeglus, puhketreemor, jäikus ja kehahoiaku ebastabiilsus, aga ka mittemotoorsed sümptomid
- Mootorsed sümptomid ilmnevad siis, kui SNpc-s on ~40-50% dopamiini (DA) neuronite kadu ja striataalse dopamiini tase on ~60-70% vähenenud
- Mittemotoorsed sümptomid: kõhukinnisus, hüposmia, depressioon, motivatsioonipuudus, unehäired, kognitiivne langus jne, mis oluliselt vähendavad elukvaliteeti

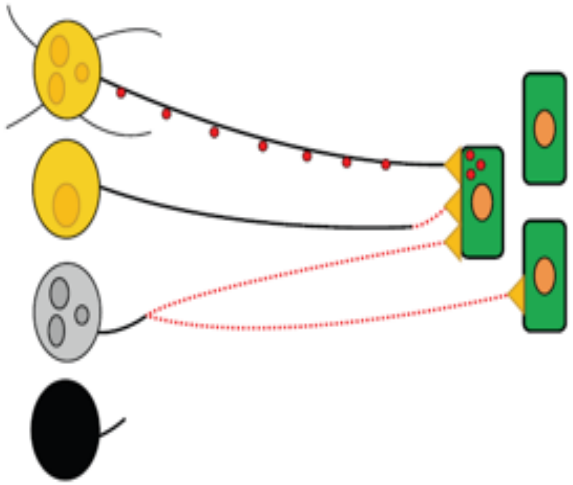
Dauer and Przedborski, 2003



- 1% üle 65-aastastest inimestest haigestub Parkinsoni tõbe
- 10 miljonil patsiendil kogu maailmas on diagnoositud Parkinsoni tõbi – 2040. aastaks eeldatakse, et see arv kahekordistub
- Majanduslik koormus (USA 2017) = 51 miljardit dollarit
- Mootorsed sümptomid on osaliselt ravitud, kuid DA neuronite kaitsmiseks või asendamiseks pole olemas haigust modifitseerivat ravimit

Neurodegeneratsioon Parkinsoni tõve korral ja praegused ravimeetodid

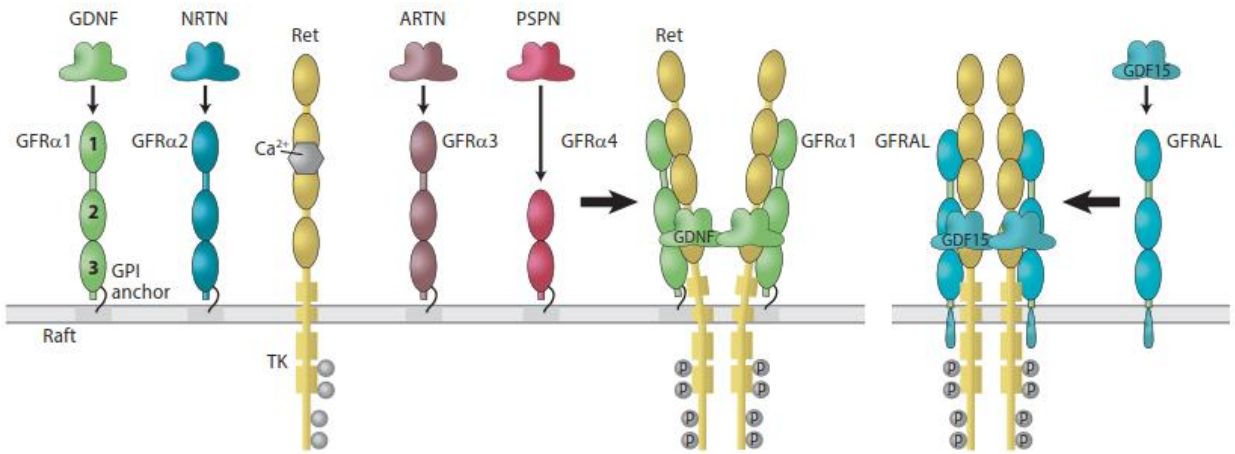
- Neuronid kaotavad sünapsid
- Neuronaalsed aksonid degenereeruvad
- Neuronid kaotavad oma erilise fenotüübi ja funktsionaalsed omadused
- Neuronid lõpuks surevad



Dopamiini neuronitel on Lewy kehad, mis sisaldavad alfa-sünukleiini. Kasvufaktorid nagu GDNF ja CDNF võivad kaitsta dopamiini neuroneid.Lindholm et al. Nature 2007; Saarma & Goldman, Nature 2017; Sidorova & Saarma, TIPS, 2020

- Praegused ravimeetodid (nt L-dopa+karbidopa+entakapoon või dopamiini agonistid) on sümptomaatilised ega peata ega aeglusta haiguse progresseerumist.
- Tulevased ravimeetodid peaksid hõlmama sekkumisi, mis aeglustavad või pööravad tagasi neuronaalse degeneratsiooni progresseerumise.
- Takistavad DA neuronite degeneratsiooni ja surma.
- Regenereerivad DA neuroneid.
- Suurendavad ülejäänud DA neuronite funktsionaalset aktiivsust.

GDNF ja Neurturin retseptorite avastamine ja uurimine



Trupp et al. *Nature*, 1996; Durbec et al. *Nature*, 1996; Rossi et al. *Neuron*, 1999; Airaksinen & Saarma, *Nature Rev. Neurosci*; 2002 Kopra et al. *Nature Neuroscience*, 2015; Saarma & Goldman, *Nature*, 2017

Hannu Sariola Urmas Arumäe Matti Airaksinen Maria Lindahl Pia Runeberg Jaan-Olle Andressoo

Rida patente ja litsensilepinguid firmadega Cephalon Inc; Amgen Inc.; NTF Therapeutics Inc. Leiras Ltd.; Icosagen Ltd. Väga oluline rahaline tugi laborile

Kliiniline vastus GDNF-ile

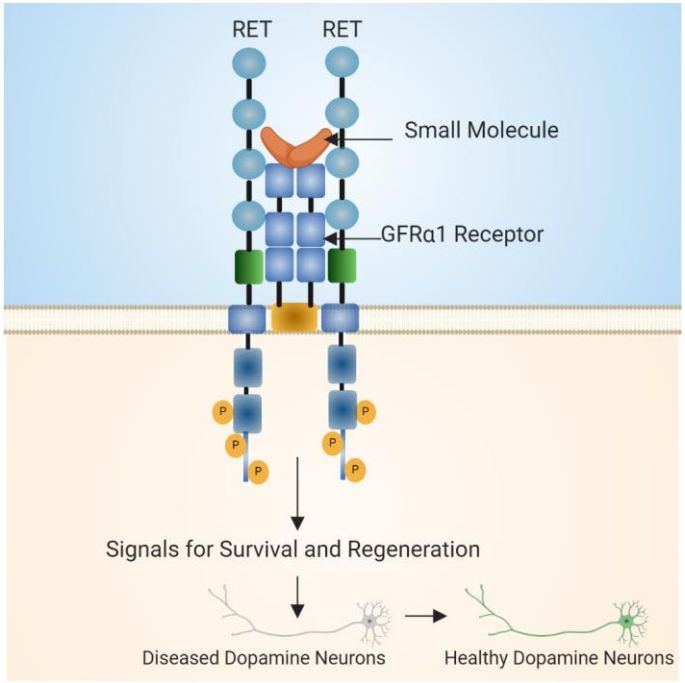
Parkinsoni tõvega seotud GDNF-i ja kasvufaktori ravi peamised probleemid

- Kuna valgud ei läbi aju-entsefaalbarjääri (BBB), on vajalik intrakraniaalne manustamine.
- Intrakraniaalne manustamine on riskantne, kallis ja eetilistel kaalutlustel saab ravida ainult hilisema staadiumi patsiente, kui dopamiini neuroneid on elus väga vähe (praegustes uuringutes alla 20%).
- Valgud, eriti GDNF ja NRTN, difundeeruvad ajus halvasti, kattes parimal juhul 40–60% juttkehast.
- Intrakraniaalse manustamise abil ei saa ravida enamikku mittemotoorseid sümptomeid.

Väikese molekulkaaluga GDNF retseptori agonistide väljatöötamine

Platvormi tehnoloogia: GDNF retseptori agonistid

GDNF retseptor on agonistide märklaud



GDNF ei ole:

Hematoentsefaalbarjääri ületaja

Hea levija ajus

Mittemotoorsete sümptomite ravija

Varajases staadiumis patsientide ravija

GDNF retseptori agonistid võivad:

Läbida hematoentsefaalbarjääri

Piisavalt levida kudedes

Ravida mittemotoorseid sümptomeid

Ravida varajases staadiumis patsiente

GDNF retseptori agonistid

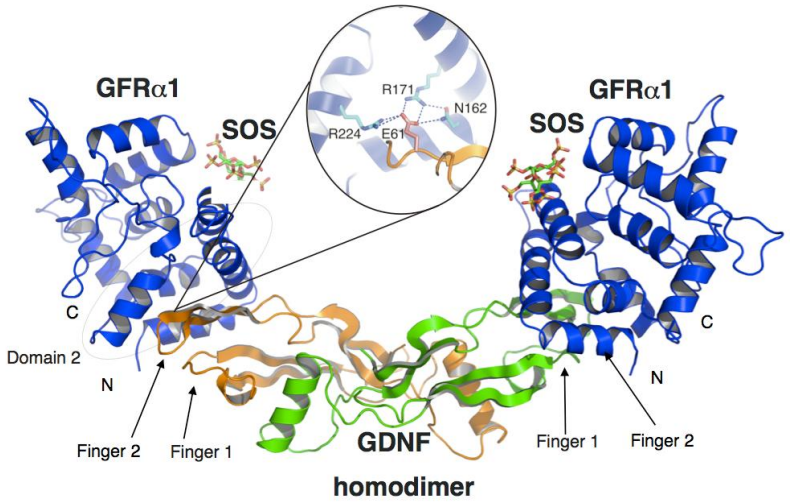
Toimivad kõigil Parkinsoni tõvega patsientidel

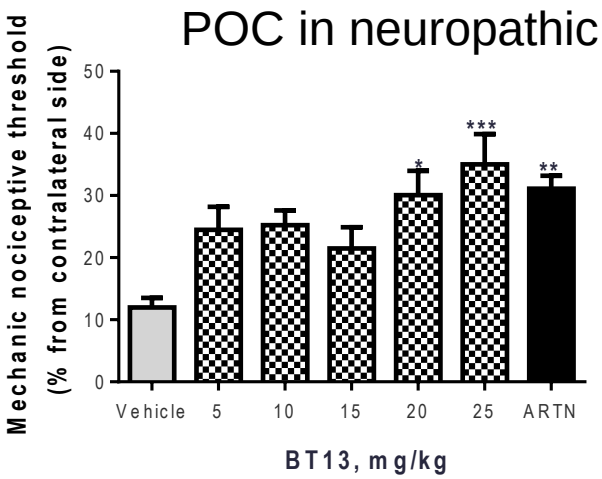
Toimivad varajases staadiumis patsientidel

Toimivad pulseerivalt On palju odavamad

Tihe koostöö: GeneCode Ltd. ja Prof. Mati Karelson

GDNF-GFRα1 struktuuri selgitamine ja GDNF-i mimeetika loomine

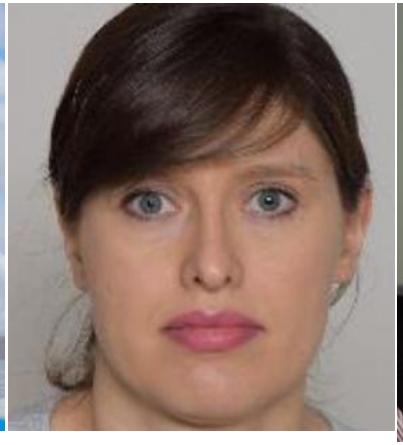




Adrian Goldman

Veli-Matti Leppänen

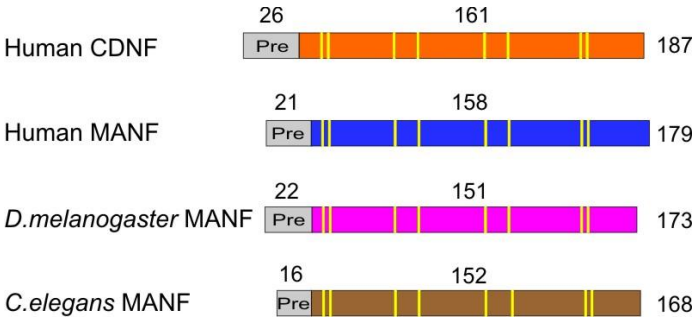
Mati Karelson

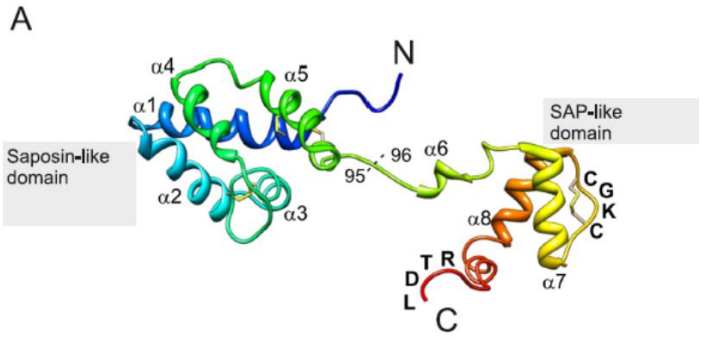

Yulia Sidorova

Maxim Bespalov

Artiklid ajakirjades *EMBO J., JBC, JCB*, patendid ja koostöö Eesti firmaga GeneCode Ltd.

Uue kasvufaktori avastamine ja kliiniliste katsete alustamine





Päivi Lindholm

Merja Voutilainen

Mikko Airavaara

Raimo Tuominen

Maria Lindahl

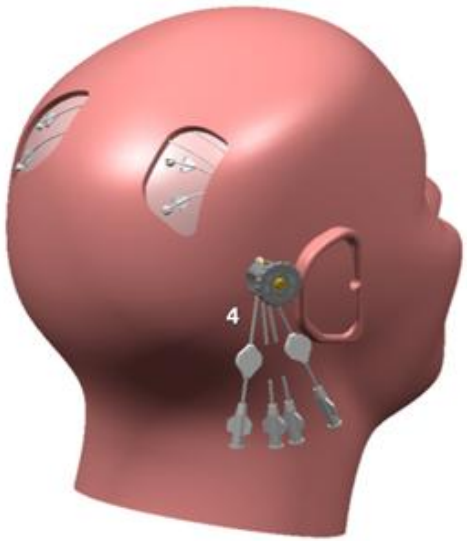
Tõnis Timmusk

Lindholm et al. *Nature*, 2007; Voutilainen et al. *J. Neurosci*, 2009; Lindahl et al., Cell Reports, 2014.

CDNF and MANF patendid ja litsensilepingud firmadega HermoPharma Ltd. ja Herantis Pharma Plc.

CDNF faas I-II kliinilised katsed Parkinson’i tõve haigetel

- Multicenter uurimine:
  - ✓ 1 Keskus Soomes (Helsinki) and 2 Rootrsis (Karolinska, Lund)
  - ✓ Platseebokontrolliga randomiseeritud uuring kolme aktiivse annuse grupiga (kuus kuud patsiendi kohta; ristuv disain ja >6-kuuline jälgimine) 17 patsiendiga
  - ✓ Esmane tulemusnäitaja saavutatud: CDNF on ohutu ja hästi talutav, talutavuse ja seadme toimivuse osas
  - ✓ C-CDNF tehnoloogia litsentseeritud Herantisele ja faasi 1b uuring läbi viidud



Hermo Pharma Ltd. loojad

Heikki Rauvala

Eero Castren

Herantis Pharma Plc. meekond

Henri Huttunen

Sigrid Booms

Pekka Simula

Suur aitäh tähelepanu eest!

Transgeense valge *Gerbera hybrida* aretas professor Teemu H. Teeri