

# Uus teadusdoktor Triin Tekko

## ARENKULINE LÄHENEMINE EMOTSIONAALSE KÄITUMISEGA SEOTUD GEENIDE WFS1 JA LSAMP'I FUNKTSIOONI UURIMISEL

23. augustil 2018 kaitses Tartu Ülikoolis Triin Tekko neuroteaduste filosoofiadoktori väitekirja „Arenkuline lähenemine emotsionaalse käitumisega seotud geenide Wfs1 ja Lsamp'i funktsiooni uurimisel“ (*Neurodevelopmental approach in the study of the function of Wfs1 and Lsamp, potential targets in the regulation of emotional behaviour*).

Väitekirja juhendajad olid vanemteadur Kersti Lilleväli Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist, professor Eero Vasar Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ja vanemteadur Mari-Anne Philips Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris professor Luis Puelles Murcia Ülikoolist Hispaaniast.

Psühhiaatriliste häirete kujunemises mängib olulist rolli aju areng. Geenid, mis osalevad emotsioonidega seotud ajupiirkondade arengus ja talitluses, on olulised psühhiaatriliste häirete seisukohalt. Geenid Wfs1 ja Lsamp osalevad hirmu- ja ärevuskäitumise regulatsioonis. Wfs1 (Wolframi sündroom 1), nagu nimigi ütleb, on seotud samanimelise haruldase sündroomiga, mille sümptomid on magediabeet ja suhkurdiabeet, nägemisnärvide kärebumine ja sensorineuraalne kurtus, sageli kaasnevad ka psühhiaatrilised häired.

Wfs1 valk mängib olulist rolli insuliini sekretsioonis ja pankrease  $\beta$ -rakkude ellujäämise tagamises, selle funktsiooni kohta ajus on vähem teada. Lsamp (limbilise süsteemiga seotud membraanivalk) osaleb neuriiitide väljakasvu, aksonite sihtmärgini jõudmise ja sünaptogeneesi reguleerimises.

Geenil Lsamp on kaks evolutsiooniliselt konserveerunud alternatiivset esimest eksonit koos eraldi promotorigega, sellise struktuuri funktsionaalne tähtsus ei ole teada. Mõlema geeni, nii Wfs1 kui ka Lsamp'i puhul on näidatud kindlate alleelide seotust meeleolu- ja ärevushäirete, skisofreenia ning suitsidaalsusega.

Doktoritöös on uuritud Wfs1 ja Lsamp'i funktsiooni arengulisest vaatevinklist. Selgus, et Wfs1 ekspressioon on evolutsiooniliselt konserveerunud dopaminergilist sisendit saavates ajupiirkondades ning et Wfs1 suhtes puudulike hiirte hipokampuses on D1-tüüpi dopamiini retseptorite hulk suurenenud.

Arengu käigus ekspresseerus Wfs1 ajutiselt paljudes ajupiirkondades. See laialdane ekspressioon polnud seotud arengulise endoplasmaatilise retiikulumi stressi vastuse regulatsiooniga, mis on üks Wfs1



põhilisi funktsioone täiskasvanud organismis.

Lsamp'i puhul näitas uurimus, et selle alternatiivsed promotorigid on aktiivsed erinevate funktsioonidega ajupiirkondades: 1a-promootor on põhiline limbilises süsteemis, samas kui 1b-promootori aktiivsus piiritleb sensoorseid juhteteid. Lsamp'i promotorige aktiivsus hiirte hipokampuses, ventraalses *striatum*'is ja temporaalsagaras korreleerus sotsiaalse käitumise ja ärevusega seotud näitajatega.

Saadud tulemused aitavad paremini mõista Wfs1 ja Lsamp'i rolli psühhiaatriliste häirete väljakujunemises ning näitavad suunda edasisteks uuringuteks.