

# Uus teadusdoktor Alina Altpere

## ÄREVUSE MOLEKULAARSETE MEHCHANISMIDE UURIMINE EMASTEL WFS1-PUUDULIKKUSEGA HIIRTEL

26. septembril 2018 kaitses Alina Altpere neuroteaduste filosoofia-doktori väitekirja „Ärevuse molekulaarsete mehhanismide uurimine emastel Wfs1-puudulikkusega hiirtel“ (*Targeting of mechanisms of elevated anxiety in female Wfs1-deficient mice*). Väitekirja juhendajad olid Silva Sütt OÜ-st SolisBioDyne, professor Eero Vasar Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast ning vanemteadur Sirli Raud Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast. Väitekirja kaitsmisel oponeeris professor Maija Dambrova Läti orgaanilise sünteesi instituudi meditsiinilise keemia osakonnast.

Wolframi sündroom on pärilik neurodegeneratiivne haigus, mille teket seostatakse mutatsioonidega WFS1 geenis. Sündroomi põhilised sümptomid on suhkurtõbi, magediabeet, nägemisnärv atroofia ja kurtus. Lisaks eelnimetatule esineb nii Wolframi sündroomiga patsientidel kui ka mutantse WFS1 geeni kandjatel mitmesuguseid psühhiaatrilisi häireid, sealhulgas depressiooni ja ärevust. WFS1 geeni täpne funktsioon on seni siiski selgusetu, mistõttu aretati selle uurimiseks Tartu Ülikoolis Wfs1-puudulikkusega

hiir. Peagi ilmnes asjaolu, et Wfs1-puudulikkusega hiirtel esineb lisaks muudele häiretele ka suurenenud ärevus uudes keskkonnas.

Doktoriväitekirjas on keskendatud suurenenud ärevust põhjustavate molekulaarsete mehhanismide uurimisele Wfs1-puudulikkusega emastel hiirtel. Uuringu sihtmärgid olid GABA-ergiline (gamma-aminovõihape) süsteem, endoplasmaatilise retiikulumi stress ja Na-pump. Nimelt uuriti närvirakkudes erutuse tekke ja leviku eest vastutava Na-pumba aktiivsust ning selle alaühikute ekspressiooni hiirte aju eri osades. Selleks mõõdeti stressihormooni (kortikosteroon) sisaldust hiirte veres pärast uudse keskkonnaga tutvumist ning uuriti, kuidas uudest keskkonnast põhjustatud stress mõjutab ajurakkude endoplasmaatilises retiikulumis tekkivat stressi ja sellega toimetulekut Wfs1-puudulikkusega hiirtel võrrelduna nende metsikut tüüpi pesakaaslastega. GABA-ergilise süsteemi toimimist võrreldi metsikut tüüpi ja Wfs1-puudulikkusega hiirtel, kasutades GABA retseptori modulaatorina etanooli.

Töö tulemusel selgus, et uudne keskkond põhjustab Wfs1-puudulikkusega hiirtel kortikosterooni märkimisväärselt suuremat sisal-



dust veres võrreldes metsikut tüüpi pesakaaslastega. Samuti näidati endoplasmaatilise retiikulumi stressi markerite ekspressiooni ja Na-pumba aktiivsuse muutusi ärevuskäitumise eest vastutavates ajuosades. Uurimistööst nähtus, et Wfs1-puudulikkusega hiired on tundlikumad etanooli ärevusvastase ja hüpnootilise toime suhtes ning see osutab muutustele GABA-ergilises süsteemis. Häiretele GABA-ergilise süsteemi talitluses Wfs1-puudulikkusega hiirtel viitas ka GABA retseptori alaühiku alfa-2 (Gabra2) ekspressiooni suurenemine. Ilmselt on GABA-ergilise süsteemi puudulikkusel keskne roll ärevuse tekkimises Wfs1-puudulikkusega hiirtel.