

Uus teadusdoktor Maarja Toots

FARMAKOLOOGILINE VÄLJAKUTSE DIABEEDI FENOTÜÜBI ARENGU PIDURDAMISEKS WOLFRAMI SÜNDROOMI NÄRILISTE MUDELITES

30. novembril 2018 kaitses Maarja Toots neuroteaduste filosoofiadoktori väitekirja „Farmakoloogiline väljakutse diabeedi fenotüübi arengu pidurdamiseks Wolframi sündroomi näriliste mudelites“ (*Pharmacological challenge in rodent models of Wolfram syndrome with emphasis on diabetic phenotype*). Juhendajad olid professor Eero Vasar Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast ning Mario Plaas Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi katseloomakeskusest. Oponeeris Margit Mahlapuu Rootsi Göteborgi Ülikoolist.

Wolframi sündroom on autosomaalne retsessiivne haigus, mida põhjustavad mutatsioonid Wolframin 1 (Wfs1) geenis. Sündroomi põhisümptom on varajane suhkurdiabeet, millele järgneb *nervus opticus*'e troofia, kurtus, psühhiaatrilised häired ja neurodegeneratsioon. Patsiendid surevad 30–40aastaselt piklikaju degeneratsioonist tingitud hingamiseiskumise tagajärjel. Wolframi sündroomi sagedus rahvastikus on 0,001% ja heterosügootsete Wfs1 mutatsiooni kandjate sagedus on 0,3–1%. On leitud, et heterosügootsetel Wfs1 mutatsiooni kandjatel on suurenenud teist tüüpi diabeedi tekke risk.

Praegu puudub Wolframi sündroomi ravi, mis aitaks haiguse progressiooni efektiivselt pidurdada. Sellest tulenevalt seati sihiks leida uusi ravimikandidaate, mis võiksid aidata Wolframi sündroomiga patsiente. Uurimistööks kasutati transgeenseid Wfs1-puudulikke hiiri ja rotte.

Esmalt selgus, et muskariin 3 ja glükagoonisarnase peptiid-1 retseptorite akuutne stimulatsioon võimendas insuliini sekretsiooni ning normaliseeris veresuhkrisalduse glükoositaluvuse testis Wfs1-puudulikel närilistel. Edasi uuriti glükagoonisarnase peptiid-1 retseptori agonisti liraglutidi võimalikku Wolframi sündroomi kulgu pidurdavat toimet rottidel, kellel oli Wfs1 geeni puudulikkus. Erinevalt Wfs1-puudulikust hiirest arenes neil rottidel välja insuliinist sõltuv diabeet.

Kahe kuu vanustel transgeensetel rottidel, kellel puudub Wfs1 geeni 5. kodeeriv ekson, on normaalne glükoositaluvus ja insuliini sekretsioon. Vanemaks saades hävinevad neil järk-järgult pankrease Langerhansi saarte beetarakud, süveneb glükoositalumatus ja 13 kuu vanuselt ilmneb neil insuliinist sõltuv diabeet. Alustades Wfs1-puudulike rottide ravi liraglutiidiga 2 kuu vanuselt (enne esimesi haiguse sümpt-



tomeid), leiti 4,5 kuu möödudes, et ravimit saanud transgeensete rottide glükoositaluvus ei erinenud metsikut tüüpi rottide omast. Näitasime, et liraglutidi manustamine parandas insuliini ja glükagooni sekretsiooni ning vähendas Langerhansi saartes endoplasmaatilise retiikulumi stressi ja põletiku-markerite geeniekspressiooni. Ravi tulemusena ei vähenenud rottide pankrease Langerhansi saarte mass, kuid see oli täheldatav ravi mitte-saanud loomadel.

Doktoritöös selgus esimest korda, et ennetaval ravil glükagoonisarnase peptiid-1 agonistiga võib olla tugev Wolframi sündroomi vastane toime.