

Uus teadusdoktor Natalia Lobanovskaya

PSA-NCAM-I ROLL VÖRKKESTA GANGLIONIRAKKUDE ELULEMUSELE TÄISKASVANUEAS

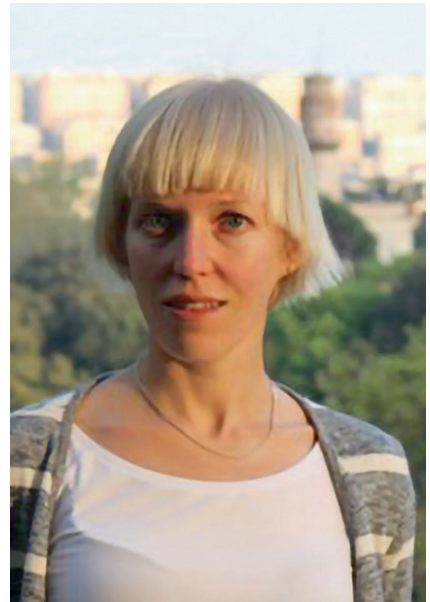
6. märtsil 2020 kaitses Natalia Lobanovskaya arstiteaduse filosoofia-doktori väitekirja „PSA-NCAMi roll võrkkesta ganglionirakkude elulemusele täiskasvanueas“ (*The role of PSA-NCAM in the survival of retinal ganglion cells*). Väitekirja juhendaja oli farmakoloogia ja toksikoloogia professor Aleksandr Žarkovski Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris professor Dan Lindholm Helsingi Ülikooli biokeemia ja arengubioloogia osakonnast.

Neuronaalne närviraku adhesioonimolekul (NCAM) on glükoproteiin, mis kuulub immuunglobuliinide superperekonda. Kolm peamist NCAMi isovormi on nimetatud nende molekulmassi järgi: NCAM-180, NCAM-140, NCAM-120. Need isovormid erinevad üksteisest eelkõige rakumembraani läbiva domeeni poolest. Polüsiaalhappe (PSA) on lineaarne siaalhappe homopolümeer, mille jäägi seostumine NCAMi isovormide immuunglobuliini viienda (IgV) domeeni külge toimub polüsialüültransferaas II (ST8SiaII ehk STX) ja IV (ST8SiaIV ehk PST) abiga Golgi kompleksis. PSA seostumine takistab NCAMi molekulide homofiilset seondumist, vähendades seega rakkudevahelist adhesiooni. Arvatakse, et PSA-NCAM ei mõjuta ainult rakkudevahelisi adhesiivseid omandusi, vaid etendab rolli ka retseptorina, mis reguleerib rakkude elulemust, proliferatsiooni, diferentseerumist, migratsiooni, aksonite väljakasvu ja radade kinnitamist, sünaptilist plastilisust. PSA-NCAMi on valdavalt leitud kesknärvisüsteemi neuronitel ja gliiarakkudel

ning teaduskirjanduse järgi on tal oluline roll aju plastilisuse regulaatorina nii embrüogeneesi ajal kui ka täiskasvanueas. On näidatud, et silma võrkkestas ekspresseerub täiskasvanueas PSA-NCAM kõige enam Mülleri rakkudes ja astrotsüütides ganglionirakkude (RGC) juures. Teadaolevalt koosneb silma võrkkest mitmetest erifunktsioonilistest rakukihtidest, millest ühe kihi moodustavad ganglionirakud. See kiht koosneb suures osas RGCde kehast, mille aksonid moodustavad nägemisnärv. Uuringute kohaselt saab RGCs PSA-NCAMi ekspressioon mõjutada ka RGCde elulemust. Teadmata on siiski PSA-NCAMi täpsemad funktsioonid täiskasvanuea võrkkestas.

Töö eesmärk oli 1) tuvastada, kas NCAM $-/-$, ST8SiaII $-/-$, ST8SiaIV $-/-$ hiirtel ja hiirtel, kellel kasutatakse PSA eemaldamiseks endosialidaas-N-i (Endo-N), esinevad muutused PSA-NCAMi ekspressioonis ja silma võrkkesta RGC-de arvus; 2) uurida, kas ja kuidas mõjutab NCAM $-/-$, ST8SiaII $-/-$, ST8SiaIV $-/-$ või Endo-N-iga tekitatud PSA puudulikkus silma võrkkesta RGCde elulemust neurotoksiini kaihahappe (KA) intravitreaalse manustamise järel; 3) selgitada KA intravitreaalse manustamise järgse PSA-NCAMi eraldumise ja RGCde degeneratsiooni mehhanismi; 4) teha kindlaks PSA-NCAMi ja maatriksi metalloproteiinaas-9 (MMP-9) roll RGCde elulemusele hiire streptosototsiiniga indutseeritud diabeedi mudelis.

Töö tulemused näitasid, et ST8SiaII $-/-$ ja ST8SiaIV $-/-$ vastündinud hiirtel on PSA-NCAMi



ekspressioon oluliselt vähenenud, samas ei ole ekspressioon muutunud täiskasvanutel hiirtel. NCAM $-/-$ hiiretel PSA-NCAMi ei leitud. Tuvastati, et NCAM $-/-$ hiiretel on RGCde arv oluliselt suurenenud vastupidi ST8SiaII $-/-$ hiirtele, kellel RGCde arv on vähenenud. ST8SiaIV $-/-$ hiirtel ei ole RGCde arv muutunud. Selgus, et PSA jäägi eemaldamine NCAMilt Endo-N-iga ei mõjuta RGCde elulemust. Ilmnes, et ST8SiaII, ST8SiaIV või NCAM geenide konstruktiivne defitsiit ei mõjutanud KA toksilisust RGCde elulemusele. Endo-N-iga tekitatud PSA puudulikkus suurendas KA toksilist toimet RGCdele. Selgus, et MMP-9 osaleb KAGA indutseeritud PSA-NCAMi sisalduse vähenemises, mõjutades osaliselt selle mehhanismi kaudu ka RGCde elulemust. Tuvastati, et streptosototsiiniga indutseeritud diabeedi mudelis on RGCde arv vähenenud ja see on seotud PSA-NCAMi sisalduse vähenemisega ning MMP-9 ekspressiooni suurenemisega RGCde juures.