

# Uus teadusdoktor Marilin Ivask

## TRANSKRIPTOOMILISED JA METABOOLSED MUUTUSED WFS1-PUUDULIKKUSEGA HIIREMUDELIS

29. novembril 2022 kaitses Marilin Ivask arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Transkriptomilised ja metaboolsed muutused WFS1-puudulikkusega hiiremudelis“ (*Transcriptomic and metabolic changes in the WFS1-deficient mouse model*).

Väitekirja juhendajad olid füsioloogilise genoomika professor Sulev Kõks Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudist ning emeritprofessor Atso Ilari Raasmaja Helsingi Ülikooli farmaatsiateaduskonnast, varasem Tartu Ülikooli külalisprofessor. Oponeeris kaasprofessor Kirsi A. Virtanen Turu Ülikoolist ja Ülikoolihaiglast.

Wolframi sündroom on haruldane pärilik haigus, mida iseloomustavad lapseas algav insuliinist sõltuv suhkurtõbi, nägemisnärvikahjustus, magediabeet, kurtus ja mitmed neuroloogilised häired. Haigust põhjustavad mutatsioonid WFS1 geenis. WFS1-l on rakus mitmeid ülesandeid, see osaleb endoplasmaatilises retiikulumis membraanitranspordis, valkude töötlemises ja raku vastuses voltumata valkude kogunemisele.

Üha rohkem on teavet selle kohta, et endoplasmaatilise retiikulumi homöostaasi kõrvalekalded ja krooniline endoplasmaatilise reti-

kulumi stress on olulised mitmete haiguste arengus, näitena võib tuua neurodegeneratiivsed haigused ja diabeedi. WFS1 tase endoplasmaatilises retiikulumis stressi korral tavaliselt tõuseb ning WFS1 puudumine soodustab kroonilist endoplasmaatilise retiikulumi stressi ja raku surma. See omakorda põhjustab haigusele iseloomulike sümptomite avaldumist ja süvenemist.

Uurimuse eesmärk oli leida Wolframi sündroomi hiiremudelil WFS1-puudulikkusest tingitud võimalikke transkriptomilisi ja metaboolseid muutusi, mis soodustavad Wolframi sündroomi sümptomite arengut. WFS1-puudulikkus põhjustab transkriptomilisi muutusi hüpotaalamuses, hipokampuses ja pankrease Langerhansi saartes, mis soodustavad haigusega seotud mitmesuguste endokriinsete, neurodegeneratiivsete ja käitumuslike sümptomite teket ja süvenemist. WFS1-puudulikkusse korral väheneb ka pankrease Langerhansi saarte arv ja häirub insuliini sekretsioon. WFS1-puudulikkus põhjustab ka metaboolseid kõrvalekaldeid, sest võrreldes oma normaalsete pesakonnakaaslastega kaaluvad WFS1-mutantsed hiired oluliselt vähem ja neil on lühem eluiga.



Suure rasvasisaldusega toit põhjustab ühe toimiva WFS1 geeni koopiaga hiirtel mitmesuguseid metaboolseid muutusi, nagu kaalutõus, insuliini sekretsiooni muutused ning endoplasmaatilise retiikulumi stressiga seotud geenide ekspressiooni muutused. WFS1 heterosügootsus põhjustab aga variatsiooni nii metaboolsete tüsistuste kui ka endoplasmaatilise retiikulumi stressi vahendavate geenide ekspressiooni muustrites, mis on seotud ebasoodsate metaboolsete häirete ja Wolframi sündroomiga seotud sümptomite kujunemisega.