

Uus teadusdoktor Maria Kaare

NEGR-1 JA LSAMP TOIME PSÜHHAATRILISTELE HÄIRETELE ON VAHENDATUD MONOAMIINERGILISE NÄRVIÜLEKANDE NING SÜSTEEMSE METABOLISMI MÕJUTAMISE KAUDU

21. veebruaril 2023 kaitses Maria Kaare neuroteaduse väitekirja „*NEGR1 ja LSAMP toime psühhiaatrilistele häiretele on vahendatud monoamiinergilise närviülekande ning süsteemse metabolismi mõjutamise kaudu*” (*The involvement of NEGR1 and LSAMP in the psychiatric disorders is mediated through monoaminergic neurotransmission and changes in the systemic metabolism*).

Väitekirja juhendajad olid Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudi füsioloogia osakonna kaasprofessor Mari-Anne Philips, professor Eero Vasar ja teadur Este Leidmaa. Oponeeris professor Tomi Rantamäki Helsingi Ülikooli farmaatsiateaduskonnast.

Neuraalsed adhesioonimolekulid ekspresseeruvad närvisüsteemis ning reguleerivad neuronitevaheliste ühenduste kujunemist sünnieelsest arengust kuni täiskasvanueani. Uurimuses keskenduti ülegenoomsetes uuringutes psühhiaatriliste häiretega seostatud immuunglobuliinilaadsete rakkude adhesioonimolekulide (IgLON) perekonna kasvuregulaator-1 geeni (*NEGR1*) funktsiooni selgitamisele.

Hiiremudelit kasutades leiti, et nii limbilise süsteemiga assotsiee-

ritud membraani proteiin kui ka *NEGR1* on ekspresseerunud serotonergilistes rakkudes. Serotonergilist närviülekannet võimendava selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori estsitalopraami krooniline manustamine tingib limbilise süsteemiga assotsieeritud membraani proteiini *NEGR1* puudulikkusega hiirtel ajus monoamiinide profiili muutuse võrreldes nende metsikut tüüpi pesakonnakaaslastega. Kui *LSAMP* väljalülitamise järel domineerib suurem serotoniini käive, siis *NEGR1*-puudulikkusega hiirtel nähti muutusi esmajoones dopamiinisüsteemis.

Lisaks esineb *NEGR1*-puudulikkusega hiirtel süvenev käitumusliku sensitisatsiooni suurenemine amfetamiini, s.o ravimi suhtes, mis võimendab dopaminergilisi ja noradrenergilisi ajuprotsesse. Kroonilise amfetamiiniga kaasneb *NEGR1*-puudulikkusega hiirtel dopamiini suurenemine vabanemine juttkehas.

Kuna *NEGR1* geen seostub geneetilise assotsiatsiooni uuringutes lisaks psühhiaatrilistele häiretele oluliselt ka kehamassi indeksiga, viidi *NEGR1*-puudulikkusega hiirtel läbi põhjalikumad süsteemse metabolismi uuringud. Leiti, et kuigi



isased *NEGR1*-puudulikkusega hiired söövad vähem nii tavatoitu kui ka suure rasvasisaldusega toitu, koguvad nad rasvarikka toiduga rohkem kehakaalu, neil tekib enam väljendunud glükoositaluvuse häire ning rasva kuhjumine maksa.

Kokkuvõttes viitavad töö tulemused, et IgLON adhesioonivalkude mõju psühhiaatrilistele häiretele toimib vähemalt osaliselt monoamiinergiliste ühenduste mõjutamise kaudu. Uurimuse leid, et *NEGR1* mõjutab lisaks aju biokeemilistele muutustele ka kogu keha metabolismi, kinnitab, et psühhiaatrilisi sündroome võiks käsitleda kui kogu keha homöostaasi häireid.