

# Uus teadusdoktor Fangling Xuan

## STRESSIVASTUSE REGULEERIMINE SKISOFREENIA ESIMISE EPISOODI KORRAL MONOTSÜÜTIDE JA MIKROGLIIA POOLT

17. mail 2024 kaitses Fangling Xuan neuroteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Stressivastuse reguleerimine skisofreenia esimese episoodi korral monotsüütide ja mikroglia poolt“ (*Regulation of stress response in first episode schizophrenia by monocytes and microglia*).

Väitekirja juhendajad olid professor Li Tian ja professor Claudio Rivera Baeza Helsingi Ülikoolist, professor Eero Vasar Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning teadur Kersti Lilleväli Maaelu Teadmuskeskusest. Oponeeris professor Pentti Tienari Helsingi Ülikoolist.

Skisofreenia kui keeruline neuropsühhiaatiline häire mõjutab ligikaudu 1% maailma rahvastikust ja esitab olulisi väljakutseid selle häire patobioloogiliste mehhanismide mõistmiseks. Doktoritöös keskenduti monotsüütide ja mikroglia rolli väljaselgitamisele neuroinflammatoorsetes protsessides skisofreenia korral, eriti stressi kontekstis. Selleks käsitleti skisofreenia esimese episoodi patsiente

ja loomade stressimudeleid, et selgitada välja immuunrakkude vahendatud molekulaarsed mehhanismid nende seisundite korral.

Skisofreenia esimese episoodiga patsientidel leiti muutusi monotsüütidega seotud transkriptomiprofiilides, eriti mitteklassikaliste ja vahepealsete monotsüütide alamrühmades. Lisaks leiti, et skisofreenia esimese episoodiga patsientidel, kelle stressitundlikkus oli suurem, olid hipokampuse struktuurid väiksemad ja muutunud ka geeniekspressioon, mis oli seotud immuunarenguga.

Hiirtel leevendas mikroglia uuenemine osaliselt esilekutsutud kroonilise ettearvamat stressi põhjustatud psühhiaatrilisi käitumishäireid. See toimus ilmselt aju transkriptomikat mõjutades ning see on seotud tõenäoliselt arenguprotsessidega, aksonite ja sünapside moodustumisega. Veelgi enam, madalama stressi tunnustega esimese skisofreeniaepisoodiga patsientidel olid amügdalad väiksemad ja suurem *pleksiin B2 (PLXNB2)*

ekspressioon, mis oli negatiivselt seotud tajutava stressi raskusega. Hiirtel põhjustas krooniline ettearvamat stress *PLXNB2* ekspressiooni languse ja *PLXNB2* blokeerimine tekitas ärevust, amügdala suurenemist ja mikroglia harude teket. Need leiud viitavad sellele, et kuigi monotsüütide alamrühmad ja nende geenid võivad olla tervete inimeste aju funktsioonile ja kognitsioonile kahjulikud, võivad nad arendada põletikuga seotud mehhanisme, et leevendada kognitiivset defitsiiti skisofreenia esimese episoodi järel.

Mikroglia ümberprogrammeerimine võib pakkuda eeliseid skisofreenia käsitluses, eriti stressitaju osas. Peale selle toob amügdaloidse mikroglia aktivatsioon, mida võib potentsiaalselt modelleerida *PLXNB2*, esile uue rakulise ja molekulaarse mehhanismi, mis on seotud skisofreeniaga seotud erinevate stressi väljendustega.

See uurimus pakub väärtuslikke teadmisi keerulise seose kohta stressi, monotsüütide/mikroglia funktsiooni ja neuronite toimimise vahel skisofreeniasse haigestumise korral, sillutades teed tulevastele uuringutele ja potentsiaalsetele terapeutilistele sekkumistele.