

Uus teadusdoktor Marite Punapart

VALPROAADI JA LIRAGLUTIIDI MÕJU WOLFRAMI SÜNDROOMI LOOMMUDELITES: FOOKUSES TRANSKRIPTSIOONILISED MUUTUSED RENIIN-ANGIOTENSIIN-ALDOSTEROONI SÜSTEEMIS

30. septembril 2024 kaitses Marite Punapart neuroteaduste filosoofiadoktori väitekirja „Valproaadi ja liraglutiidi mõju Wolframi sündroomi loommuudelites: fookuses transkriptsioonilised muutused reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemis“ (*Effects of valproate and liraglutide in rodent models of Wolfram syndrome: emphasis on transcriptomic changes in the renin-angiotensin-aldosterone system*).

Väitekirja juhendajad olid kaasprofessor Mario Plaas Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist, vanemteadur Anton Terasmaa Tartu Ülikooli keemilise ja bioloogilise füüsika instituudist ning professor Eero Vasar Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris kaasprofessor dr Sovan Sarkar Birminghami Ülikooli vähi- ja genoomikateaduste instituudist.

Wolframi sündroom on harvhaigus, mis on põhjustatud mutatsioonidest *WFS1* geenis, mis kodeerib valku *wolframin*. Haigust iseloomustavad insuliinist sõltuv diabeet, süvenev nägemisnärv kahjustus, magediabeet ja kuulmislanguus. Lisaks võivad kaasuda mitmed psühhiaatrilised ning neuroloogilised häired. Wolframi sündroomi korral praegu tõhus ravi puudub, kuid haiguse kulu pidurdamiseks on uurimisel mitmed juba kliinilises kasutuses olevad ravimid. Sealhulgas on ka epilepsiavastane valproaat ja diabeedivastane ravim

liraglutiid, mida peetakse potentsiaalseteks Wolframi sündroomi leevendavateks ravimiteks.

Väitekirja esimeses pooles on iseloomustatud valproaadi toimet Wolframi sündroomi hiiremudelil. Leiti, et valproaat mõjutas Wolframi sündroomiga hiirte maksakoes enim geene, mis on seotud oksüdatiivse stressi, rasvade ainevahetuse ning ööpäevarütmi reguleerimisega. Enim oli mõjutatud *Pparβ/δ*, millel on oluline roll ka glükoosi ainevahetuses. Testides valproaadi mõju Wolframi sündroomiga hiirte veresuhkrule, leiti, et ravimi ühekordne manustamine parandas veresuhkru ainevahetust, samal ajal kui pikaajalisel ravil toime puudus.

Väitekirja teises pooles uuriti *WFS1* olulisust ning valproaadi ja liraglutiidi toimet reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemis Wolframi sündroomiga rotimudeli kudedes, kus on olulisel hulgal ka *WFS1*. Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi on sarnaselt *WFS1*-ga seostatud struktuuridega, mis seovad mitokondreid ja endoplasmaatilist retiikulumi ning on olulised närvirakkude elulemuses. Leiti, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi võtmeretseptorite – II tüüpi angiotensiini 2 retseptori ja bradükiniini B1-retseptori – geenide avaldumine on Wolframi sündroomiga rottidel märkimisväärselt alla reguleeritud. Lisaks täheldati madalamat aldosterooni- ja



kõrgemat bradükiniini taset. Vähenenud aldosteroonitaset on hiljuti otseselt seostatud *WFS1* puudulikkusega. Valproaat ja liraglutiid ei suutnud nende geenide avaldumise tasemeid normaliseerida, kuid tõstsid aldosterooni ja vähendasid bradükiniini taset.

Kuigi Wolframi sündroomiga rottidel ei esine reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi häiretele viitavaid füsioloogilisi ilminguid, on see süsteem geenide avaldumise tasemel häirunud. Sealjuures tundub, et selle toimimist mõjutab tugevalt stress. Häirunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteem võib võimendada põletikulisi protsesse ja oksüdatiivset stressi, kiirendades seeläbi haiguse kulgu, mistõttu on oluline neid uusi teadmisi edaspidi arvestada.