

Uus teadusdoktor Mailis Liiv

MITOKONDRIAALSE DÜNAAMIKA ROLL WOLFRAMI SÜNDROOMI KORRAL

5. mail 2025 kaitses Mailis Liiv arsti-teaduse filosoofiadoktori väitekirja „Mitokondriaalse dünaamika roll Wolframi sündroomi korral” (*Role of mitochondrial dynamics in Wolfram syndrome*).

Väitekirja juhendajad olid farmakoloogia kaasprofessor Annika Vaarmann Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudi farmakoloogia osakonnast ning farmakoloogia ja molekulaarse toksikoloogia professor Allen Kaasik Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudi farmakoloogia osakonnast. Oponeeris dotsent Jukka Kallijärvi Soome Folkhälsani teaduskeskusest.

Neuroarengulised ja neurodegeneratiivsed haigused on tänapäeva ühiskonnas oluliseks elukvaliteedi vähendajaks ja majanduslikuks koormuseks. Seniste uuringutega on saanud selgemaks, et ajuhaiguste väljakujunemises võib olla oluline osa mitokondrite ehituse ja/või talitluse kõrvalekalletel.

Mitokondrid on dünaamilised organellid, mis tähendab, et nad liiguvad aktiivselt mööda närvirakkude jätkeid ringi, ühinevad (fusioon) ja lahknevad (fissioon) omavahel ning vigased või üleliigsed mitokondrid suunatakse lagunemisele mitofaagia teel.

Wolframi sündroom (WS) on harvikaigus, mis avaldub progressiivsete neuroendokriinsete kõrvalekalletena, nagu magediabeet, diabeet, optiline atroofia ja kurtus. Haiguse avastamise ja kirjeldamise järel peeti seda kaua aega mitokondriaalseks haiguseks. Hiljem avastati, et Wolframi sündroomi põhjustavad mutatsioonid *WFS1* (*WS1*) ja *CISD2* (*WS2*) geenides, mille kodeeritud valgud paiknevad endoplasmaatilise retiikulumi ja mitokondrite ühenduskohtades. Senini ei ole teada, millised on *WFS1* ja *CISD2* täpsed ülesanded rakkudes. *WS1* peetakse peamiselt endoplasmaatilise retiikulumi haiguseks ja varem on leitud *WFS1* osalemist endoplasmaatilise retiikulumi stressi ning rakusisese kaltsiumi tasakaalu regulatsioonis.

Doktoritöö eesmärk oli uurida katseklaasimudelil mitokondriaalse dünaamika olulisust Wolframi sündroomi korral rakulistes mehhanismides ja otsida võimalikke farmakoloogilisi sekkumisi, et leevendada kõrvalekaldeid mitokondrite talitluses ja närvirakkude arengus.

Uurimistöös leiti, et *WFS1* puuduse korral vähenes mitokondrite fusioonide sagedus ja mitokondrid olid lühenenud. Lisaks oli

suurenenud mitokondrite lagunemine ja seeläbi vähenenud ka mitokondrite tihedus närvirakkude aksonites. Mitokondrite dünaamika muutusi seostati membraanipotentiaali languse ja adenosiini trifosfaadi (ATP) tootmise vähenemisega, mis omakorda viis närvirakkude arengu aeglustumiseni. Seejärel leiti, et kõrvalekaldeid mitokondrite dünaamikas ja bioenergeetikas olid seotud häirunud kaltsiumitasakaaluga endoplasmaatilises retiikulumis ja vähenenud kaltsiumivooludega endoplasmaatilisest retiikulumist mitokondritesse. *WFS1* puuduse puhuseid kõrvalekaldeid mitokondrite muutustes ja närvirakkude arengus aitasid leevendada keemilised ained, mis taastasid kaltsiumi tasakaalu endoplasmaatilises retiikulumis ja mitokondrites.

Kokkuvõttes laiendavad doktoritöö tulemused praegusi teadmisi Wolframi sündroomi rakulistest mehhanismidest ning võivad olla abiks tulevikus uute ravimite väljatöötamisel.

Saadud tulemustest järeldub, et oluline roll neuroloogiliste sümptomite kujunemisel võib olla vähenenud energiatootmisel närvirakkudes. Selle põhjusteks on nii mitokondrite dünaamika häired kui ka endoplasmaatilise retiikulumi mitokondrite kaltsiumi voolude vähenemine.