

Uus teadusdoktor Keerthana Chithanathan

miR-146A JA miR-146B ERINEVAD ROLLID NEURONITES JA MIKROGLIIAS

9. juunil 2025 kaitses Keerthana Chithanathan Tartu Ülikoolis neuroteaduse filosoofiadoktori väitekirja „miR-146a ja miR-146b erinevad rollid neuronites ja mikrogliaas“ (*Distinct roles of miR-146a and miR-146b in neurons and microglia*).

Väitekirja juhendajad olid emeriitprofessor Aleksandr Žarkovski Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonnast ning professor Li Tian, professor Ana Rebane ja teadur Monika Jürgenson Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudist. Oponeeris professor Tomi Rantamäki Helsingi Ülikooli farmaatsiateaduskonna farmakoloogia ja farmakoterapia osakonnast.

Aju kohaneb pidevalt erinevate väljakutsetega ning see paindlikkus on reguleeritud täpse molekulaarse kontrolliga. Üks oluline selles protsessis osalevate molekulide rühm on mikroRNA-d (miRNA-d), mis aitavad reguleerida geenide aktiivsust. Nende hulgas mängib miR-146 perekond, mis koosneb miR-146a-st ja miR-146b-st, võtmerolli aju põletiku ja immuunvastuste kontrolli-

misel. Uuringud on näidanud, et miR-146a/b düsregulatsioon võib olla seotud neurodegeneratiivsete ja psühhiaatriliste häirete arenguga.

Väitekirja eesmärk oli uurida miR-146a ja miR-146b spetsiifilisi rolle neuronites ja mikrogliaarakkudes, kasutades geneetiliselt muundatud hiiri. Tuvastati, et miR-146b esineb peamiselt neuronites – rakkudes, mis vastutavad info töötlemise eest. miR-146b eemaldamisel täheldati neuronite arvu suurenemist ja katseloomade paremat mälu, mis viitab sellele, et see molekul aitab aju kognitiivset funktsiooni peenhäälestada. Need toimed olid seotud neuronite ellujäämise ja funktsiooniga seotud kasvufaktori GDNFi (*glial cell line derived neurotrophic factor*) taseme tõusuga.

Teisalt ilmnes, et miR-146a esineb peamiselt mikrogliaarakkudes, mis on aju immuunrakud. Need rakud kaitsevad aju, reageerides infektsioonidele ja vigastustele. Kui käivitati põletikuline reaktsioon, ilmnes miR-146b-puudulikkusega hiirtel vähem haiguskäitumist, mikrogliaarakkude aktivatsioon oli madalam ning

põletikumarkerite tase langes. Huvi- taval kombel olid need muutused seotud miR-146a taseme tõusuga, mis näitab, et need kaks miRNA-d tasakaalustavad üksteist aju põletiku reguleerimisel.

Samuti uuriti, kuidas miR-146a reageerib pikaajalisele metaboolsele stressile, näiteks suure rasvasisaldusega dieedile, mis teadaolevalt kiirendab aju vananemist. Leiti, et suure rasvasisaldusega dieedil olnud hiirtel vähenes miR-146a tase, kutsudes esile aju immuunrakkudes enneaegse vananemise tunnuseid. On tähelepanuväärne, et ravi D-vitamiini analoogi elokaltsiitooliga taastas miR-146a taseme ja vähendas aju vananemist normaalsel hiirtel, kuid mitte neil, kellel puudus miR-146a. See kinnitab, et elokaltsiitooli kaitsev toime sõltub miR-146a-st. Need tulemused rõhutavad, et aju tervise säilitamisel on tähtsad nii miR-146a kui ka miR-146b, mis on regulaatorid neuronites ja mikrogliaarakkudes.

Nende molekulide toimetehhanismide sügavam mõistmine võib aidata välja töötada uusi ravistrateegiaid põletiku ja ainevahetusega seotud ajuhäirete ennetamiseks ja raviks.