

## **Magistritöö „Närvikasvufaktori retseptori ekspressioon isheemilise ajuinsuldi *in vitro* mudelis“ kokkuvõte:**

Hapnikuvaegusel on oluline roll paljude haiguslike seisundite kujunemisel, millest sagedamini esinevad on peaju insult, südame infarkt ja tahked kasvaja. Isheemilise insuldi korral jääb teatud osa ajast verrega varustamata, mis toob kaasa hapniku ja glükoosi puuduse. Kuna aga aju on väga kõrge energiavajadusega organ, siis sellised tingimused viivad kiirelt funktsiooni kauni ja lõpuks ka neuronite suremiseni. Peamine ravi isheemilise insuldi korral tänapäeval on trombolüüsiravi, mis küll taastab aju verevarustuse, kuid ei päästa juba kahjustunud ajurakke.

Neurotroofsed faktorid on perekond kasvufaktoreid, mis soodustavad neuronite ellujäämist ning reguleerivad närvirakkude arengut, kasvu ja erinevaid funktsioone. Seetõttu on neurotrofiinid ja nende retseptorid potentsiaalseteks sihtmärkideks insuldi ja selle tagajärgede raviks. Varasemalt on näidatud, et närvikasvufaktor (NGF) omab neuroneid kaitsvat efekti nii isheemilise ajuinsuldi *in vitro* kui ka *in vivo* mudelites. See efekt arvatakse olevat vahendatud närvikasvufaktori kõrge afiinsusega retseptori, TrkA poolt. Samas, võrdlemisi vähe on teada TrkA retseptori ekspressiooni kohta hüpoksilistes tingimustes.

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida hapniku vaeguse mõju närvikasvufaktori retseptori TrkA ekspressioonile isheemilise ajuinsuldi *in vitro* mudelis.

TrkA mRNA tasemete kvantitatiivsest analüüsist selgus, et hüpoksilistes tingimustes toimub TrkA geeniekspressiooni mitmekordne ülesregulatsioon. Suurenenud retseptori hulk rakus tõstab tõenäoliselt raku tundlikkust närvikasvufaktori suhtes ja soodustab elulemist. Seetõttu võib avastatud TrkA induktsioon toimida kui kaitsemehhanism hapniku vaegustest tingitud kahjustuste vähendamiseks. Lisaks leiti, et nähtud TrkA taseme tõus ei ole sõltuv põhilisest hüpoksiavastust vahendavast transkriptsioonifaktorist HIF-1 $\alpha$ .

Täiendavalt selgus käesolevas töös, et hüpoksias reguleeritakse üles vaid kindlaid TrkA isovorme kodeerivate mRNA-de ekspressioon. Kuigi mRNA tasemel kirjeldati TrkA-I ja oletatava isovormi TrkA- $\kappa$  tõus, siis valgu tasemel uuriti esialgu vaid täispika TrkA-I/TrkA-II retseptori ekspressiooni. Sellele aga hapniku vaegus mõju ei avaldanud.

Kuna endiselt on teadmata TrkA transkriptsiooni aktivatsiooni mehhanism, erinevate TrkA retseptori isovormide ekspressioon valgu tasemel ning TrkA ülesregulatsiooni füsioloogiline roll hüpoksilistes tingimustes, siis on vajalik uurimistöö jätkamine antud valdkonnas.