

## Lõputöö kokkuvõte

Teema: Amüloid- $\beta$  peptiidi toksilisus diferentseeritud SH-SY5Y rakkudele

Autor: Kristel Metsla

Juhendajad: Vello Tõugu, Jekaterina Krištal

Kõige sagedasemaks nõdrameelsuse vormiks on tänapäeval Alzheimeri tõbi, neurodegeneratiivne haigus, mille täpne tekkepõhjus on siiani teadmata. Arvatakse, et närvirakkude suremise üheks peamiseks põhjustajaks on amüloid- $\beta$  peptiidi agregaatide kuhjumine ajus tõvele iseloomulike amüloidsete naastude kujul. Kõige neurotoksilisem roll on omistatud kõige agregeerumisaltimalale 42 aminohappe pikkusele amüloidsele peptiidile A $\beta$  1-42.

Alzheimeri tõve uurimiseks on kasutusel erinevaid *in vitro* mudeleid. Üheks selliseks mudeliks on inimese neuroblastoomi rakud, mille sarnasust neuronitele on võimalik suurendada diferentseerimise teel. Töös uuriti amüloid- $\beta$  peptiidi A $\beta$  1-42 mõju diferentseeritud neuroblastoomi SH-SY5Y rakkudele. Rakke diferentseeriti erinevate keemiliste mõjuainetega, mille tulemusel muutusid rakud nii morfoloogiliselt kui ka biokeemiliselt neuronitele sarnaseks, lõpetasid paljunemise ja hakkasid ekspresseerima neuron-spetsiifilisi markereid  $\beta$ III-tubuliini ja sünaptofüsiin-1.

Töö põhieesmärgiks oli uurida, kas erineval viisil diferentseerimine mõjutab rakkude vastuvõtlikkust peptiidi toksilisusele, et leida edasiseks uurimiseks piisavalt tundlik testsüsteem. Hüpotees, et erinevate agentidega diferentseeritud rakud reageerivad peptiidi toimele erineva tundlikkusega, leidis töös kinnitust. Tsüklilise adenosiinmonofosfaadi analoogi dbcAMP-ga diferentseeritud rakud, mis on varasemate tööde põhjal liigitatud noradrenergilisteks, osutasid A $\beta$ 42 toksilisusele kõige tundlikumaks. Retinoolhappe ning neurotroopse faktori BDNF-ga diferentseeritud rakud, mis on varasemate tööde põhjal koliinergilised, olid samuti peptiidi toksilisusele tundlikud, kuid retinoolhappe ja TPA-ga diferentseeritud rakud, mis on varasemate tööde põhjal dopamiinergilised, olid peptiidi suhtes resistentsed. Nii dbcAMP kui ka retinoolhappe ja TPA-ga diferentseerimine indutseeris dopamiinergilistele ja noradrenergilistele

neuronitele omase ensüümi türosiini hüdroksülaas ekspressiooni, mis diferentseerimata kujul ja pärast diferentseerimist retinoolhappe ja BDNF-ga SH-SY5Y rakkudes puudus, viidates diferentseerimise tulemusel saavutatud erinevatele neuronaalsetele fenotüüpidele.

A $\beta$ 42 põhjustas märkimisväärset neuriitide degenerereerumist. Varasemalt on näidatud, et A $\beta$ 42 interakteerub neuronite rakumembraaniga. Kuigi erineval viisil diferentseeritud rakud olid erineva tundlikkusega peptiidi toksilisuse suhtes, puudus seos toksilisuse ja rakkude peptiidiga kaetuse vahel, lükates tagasi hüpoteesi, et peptiid interakteerub resistentsete rakkude pinnaga oluliselt nõrgemini.

Tõvel puudub siiani ravi ning kasutusel olevad sümptomeid-levendavad ravimid mõjutavad peamiselt vaid koliinergilist süsteemi, kuid lisaks sellele on tõve puhul kahjustunud ka teised transmitterite süsteemid, mille uurimisele on pööratud oluliselt vähem tähelepanu. Mõistes kuidas erinevad transmitterite süsteemid ja neuronite tüübid on haiguse korral mõjutatud, võib viia uute potentsiaalsete ravimite avastamiseni. Kuna SH-SY5Y rakke on võimalik diferentseerida erineva neuronaalse fenotüübiga rakkudeks, võimaldab see nende kasutamist esmasteks *in vitro* katseteks, et uurida peptiidi toksilist mõju erinevatele rakutüüpidele ja skriinida uusi võimalikke ravimikandidaate.