

## Uus teadusdoktor Mari Urb

### DNA METÜLATSIOONI ROLL KOKAIINI RAVIMISÖLTUVUSE VÄLJAKUJUNEMISES, SÖLTUVUSE AVALDUMISES JA ABSTINENTSIS

25. septembril 2020 kaitses Mari Urb neuroteaduste filosoofiadoktori väitekirja „DNA metülatsooni roll kokaiini ravimisöltuvuse väljakujunemises, sõltuvuse avaldumises ja abstinentsis“ (*DNA methylation in the predisposition, expression and abstinence of cocaine addiction*). Väitekirja juhendajad olid professor Anti Kalda Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning professor Tõnis Timmusk Tallinna Tehnikaülikooli loodusteaduskonna keemia ja biotehnoloogia instituudist. Oponeeris lektor Petteri Piepponen Helsingi Ülikooli farmaatsiateaduskonnast.

Ravimisöltuvus on ajuhaigus, milles psühhoaktiivne aine kutsub esile füüsilisi ja psüühilisi häireid, sotsiaalse toimimise puudujääki ning töövõimekuse halvenemist. Haigus kujuneb välja aegamööda, tekitades püsivaid neurobioloogilisi muutusi, mis võivad kesta ka pärast sõltuvust tekitavate ainete kasutamise lõpetamist. Korduv psühhostimulaatori (kokaiini) manustamine põhjustab katseloomadel võimendunud käitumisvastuse (käitumusliku sensitiseerimise), mis modelleerib sõltuvuskäitumist ja kokaiini psühhootilisi komplikatsioone inimesel. Sõltuvuse väljakujunemise riskitegur

on varajases elueas kogetud stress. Psühhostimulaatorid põhjustavad muutusi geeniekspressioonis, mõjutades omakorda närviraku ülesehitust, närviimpulsi ülekannet ja närviiringide toimimist. DNA metülatsoon on mehhanism rakus, mis vahendab geeniekspressiooni muutusi vastusena keskkonna- ja arengumõjuritele. DNA metüleerimist viivad läbi ensüümid – DNA metüültransferaasid (DNMT).

Doktoritöö eesmärk oli uurida katseloomade käitumist ja moleulaarsel tasemel seda, kas kokaiini põhjustatud DNA metülatsooni muutused võivad olla ravimisöltuvuse tundlikkuse, sõltuvuse avaldumise ja võõrutuse üheks mehhanismiks. Samuti oli doktoritöö eesmärk hinnata, kas stress mõjutab DNA metülatsooni protsesse ajus.

Töö tulemused näitasid, et varajase eluea stress suurendab DNMTde ekspressiooni ja ensüümiaktiivsust rottide ajus glükokortikoidi retseptori rakusisese signaalraja kaudu ning et see võib viia püsivate geeniekspressiooni muutusteni ja kokaiini tundlikkuse suurenemiseni. Samuti selgus, et kokaiini korduv manustamine hiirtele suurendab DNMTde ensüümiaktiivsust käitumusliku sensitiseerimise väljendumis- ja



abstinentsifaasis ning osa kokaiinist tingitud DNMTde muutusi aju naalduvas tuumas sarnaneb muutustega katseloomade leukotsüütides. *Dnmt3a* geeni vähendamine ajus põhjustas suuremat käitumuslikku sensitiseerimist selle väljaarenemise, kuid mitte võõrutuse vältel, seega on *Dnmt3a* geenil oluline roll sõltuvuse väljakujunemise ajal.

DNA metülatsoon võib olla oluline sõltuvuse arengus ja võõrutusfaasis, et säilitada muutusi geeniekspressioonis. DNMT aktiivsus võib olla kandidaat kokaiini tarvitamise määramisel pärast aine metabolismi seerimist.