

Uus teadusdoktor Kelli Somelar-Duracz

AJU PLASTILISUST KAHJUSTAVATE TEGURITE MOLEKULAARSED JA RAKULISED MEHCHANISMID

27. augustil 2024 kaitses Kelli Somelar-Duracz arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Aju plastilisust kahjustavate tegurite molekulaarsed ja rakulised mehhanismid“ (*The molecular and cellular mechanisms of brain plasticity impairing factors*).

Väitekirja juhendajad olid farmakoloogia kaasprofessor Külli Jaako Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist ning farmakoloogia ja kliinilise farmakoloogia professor Anti Kalda Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudist. Oponeeris farmakoloogiaprofessor Markus Forsberg Ida-Soome Ülikooli terviseteaduste teaduskonnast.

Aju on plastiline ehk võimeline kohanema ja muutma oma struktuuri ning funktsioone arengu käigus, õppimisel, mälu tekkel ning paranemisel pärast kahjustust. Täiskasvanuea neurogenees hipokampuses on unikaalne aju plastilisuse vorm, mis panustab mälu funktsioonidesse ja meeleolu regulatsiooni ning mille häirumist seostatakse mäluhäirete ja depressiooniga. Häired aju plastilisuses toimuvad sõltuvuse korral dopamiini signaaliedastusega seotud aju piirkondades. Varasemad loomuuringud on viidanud, et sõltuvuskäitumise aluseks olevaid geeniekspressiooni muutusi ajus võivad vahendada epigeneetilised DNA modifitseerijad, DNA metüültrans-

feraasid ja demetülaasid (DNMT ja TET perekonna ensüümid).

Doktoritöö eesmärk oli selgitada aju plastilisust kahjustavate tegurite – nagu krooniline neuropaatiline valu, D-vitamiini defitsiit, krooniline stress ja psühhostimulandid – rakulisi ja molekulaarseid mehhanisme.

Kirjeldatava uurimuse tulemused hiire loomudelisel näitasid, et krooniline neuropaatiline valu põhjustas ärevust ja depressioonilaadset käitumist ning mäluhäireid, millega kaasnesid neurogeneesi pärssumine ning mikrogliia reaktiivsuse suurenemine. Pikaajaline D-vitamiini defitsiit põhjustas hiirtel häireid lühi- ja pikaajalises mälus, ümberõppimise võimes ja enesehoolitsuskäitumises ning hipokampuses täheldati D-vitamiini defitsiidi korral neurogeneesi vähenemist ja neuropõletiku ilminguid. D-vitamiini defitsiidist põhjustatud käitumuslikud ja aju plastilisuse muutused kroonilise stressi toimet ei võimendunud.

Katsetes, millega hinnati, kuidas mõjutavad psühhostimulandid DNMT ja TET ensüüme inimese vere rakkude mudelis, leiti kirjeldatud uurimuses, et korduvad töötused psühhostimulantidega vähendasid TET ensüümide aktiivsust ja põhjustasid muutusi põletikutsütokiinide profiilis. Samaaegsed inkubatsioonid kokaiini ja DNMT inhibi-



toriga inhibeerisid kokaiini toimet TET ensüümide aktiivsusele, kuid DNMT inhibeerimise ravipotentiaal vajab täiendavaid uuringuid.

Kokkuvõtteks, tehtud töö tulemused aitavad mõista, kuidas mõjutavad erinevad haiguslikud muutused ja keskkonnategurid täiskasvanuea neurogeneesi ja gliiarakkude reaktiivsust ning epigeneetilisi DNA modifitseerijaid, ning selgitada, kuidas tuvastatud mehhanismid võivad panustada kaasuvate käitumuslike muutuse tekkesse.

Saadud teadmised aju plastilisuse alusmehhanismidest võivad tulevikus aidata kaasa ennetus- ja ravistrateegiate väljatöötamisel.