

Uus teadusdoktor Andreas-Christian Hade

ALKOHOLITARVITAMISE HÄIREGA SEOTUD MOLEKULAARSED MUUTUSED AJUS JA PERFUSIOONFIKSEERIMISE MEETODI OPTIMEERIMINE IMMUNOHISTOKEEMILISEKS UURINGUKS

11. septembril 2026 kaitses Andreas-Christian Hade arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Alkoholitarvitamise häirega seotud molekulaarsed muutused ajus ja perfusioonfikseerimise meetodi optimeerimine immunohistokeemiliseks uuringuks“ (*Molecular brain changes in alcohol use disorder and optimization of perfusion fixation method for immunohistochemistry*).

Väitekirja juhendajad olid kohtuarstiteaduse professor Marika Väli TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi patoloogilise anatoomia ja kohtuarstiteaduse õppetoolist, inimese füsioloogia kaasprofessor Mari-Anne Philips Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast, ortogeenomika teadur Ene Reimann Tartu Ülikooli genoomika instituudi Eesti geenivaramu teaduskeskusest ning patofüsioloogia professor Sulev Kõks Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi patofüsioloogia osakonnast. Väitekirja oponent oli professor Henrik Druid Karolinska Instituudist Rootsis.

Alkohol, täpsemalt selle psühhoaktiivne toimeaine etanool, on üks

enim tarvitatud aineid maailmas ning põhjustab ulatuslikke tervise-, sotsiaalseid ja majanduslikke probleeme. Alkoholitarvitamise häire on krooniline haigus, mida iseloomustavad kontrolli kaotus tarvitamise üle, tugev iha ning korduvad ebaõnnestunud katsed alkoholitarvitamist vähendada.

Doktoritöös uuriti alkoholi tarvitamise häirega seotud molekulaarseid muutusi inimese ajus. Geenikiibi analüüs mediodorsaalses taalamuses näitas, et ülesreguleeritud geenid on seotud peamiselt glutamaatergilise ja gammaaminovõihappeergilise närviülekanne, rakulise metabolismi ning neurogeneesiga, samas kui alla reguleeritud geenid olid seotud immuunsüsteemi protsessidega.

Geenikiibi tulemusi valideeriti immunohistokeemiliste meetoditega, milleks arendati ja optimeeriti töö käigus kulutõhus *post mortem* perfusioonimeetod inimajude uurimiseks. Meetod tagas koe hea säilivuse ning võimaldas näidata, et kuni 37 tunni pikkune *post mortem* intervall säilitab usaldusväärse

rakulise struktuuri, kuid pikema aja möödudes hakkab koe kvaliteet märgatavalt langema.

Immunohistokeemiline analüüs keskendus kiibianalüüsi põhjal tuvastatud alkoholitarvitamise häirega seotud sihtmärkidele parvalbumiin ja transkriptsioonifaktor 4. Parvalbumiini suhtes positiivsed interneuronid olid selgelt tuvastatavad inimese hipokampuses ning enamik neist ekspresseeris ka adhesioonimolekuli NEGR1 (neuronaalne kasvuregulaator 1), mis on geneetilistes uuringutes seotud alkoholi tarbimise riskiga. Lisaks ilmnes, et transkriptsioonifaktor 4 on laialdaselt ekspresseeritud hipokampuse neuronites, esinedes nii tuumas, rakukehas kui ka dendriitides. Transkriptsioonifaktor 4 ekspressioon oli piirkonniti erinev, olles tugevam ajus hipokampuse *cornu Ammonis*'e 2. ja 3. piirkonnas ning nõrgem 1. piirkonnas, kuid säilis sarnase muustrina mõlemas ajupoolkeras.

Kokkuvõttes võivad alkoholi tarbimise häirega kaasnevad geneetilised riskitegurid avalduda konkreetsete närvirakkude tasandil, mõjutades ajuringete toimimist. Tulemused aitavad paremini mõista alkoholisõltuvuse neurobioloogilisi mehhanisme ning loovad aluse täpsemate sihtmärkide leidmiseks tulevastes uuringutes.