

| | | | |
|--|--|-------------------------------|---|
| Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion | | Laitos — Institution | |
| Matemaattis-luonnontieteellinen | | Farmasian laitos | |
| Tekijä — Författare Seppä Tiina Kerttu Helena | | | |
| Työn nimi — Arbets titel Kroonisen nikotiinin vaikutukset <i>c-fos</i> -geeniekspressioon ja monoamiinipitoisuuksiin rotan eri aivoalueilla | | | |
| Oppiaine — Läroämne Farmakologia | | | |
| Työn laji — Arbets art Pro gradu -tutkielma | | Aika — Datum Huhtikuu 1996 | Sivumäärä — Sidoantal 91 s. + 5 liitesivua |
| Tiivistelmä — Referat | | | |
| <p>Nikotiinin vaikutukset aivoissa välittyvät pääasiassa kolinergisten nikotiinireseptoreiden aktivoitumisen kautta. Viime vuosina tämän kationikanavareseptoreiden ryhmään kuuluvan reseptorityypin tutkimuksessa on edistytty huomattavasti. Tutkielman kirjallisessa osassa tarkastellaan keskushermoston nikotiinireseptoreiden rakennetta, jakautumista eri aivoalueilla ja ominaisuuksia. Lisäksi tarkastellaan nikotiinin ja muiden riippuvuutta aiheuttavien aineiden vaikutuksesta geenitasolla tapahtuvia muutoksia hermosolujen toiminnassa. Varhainen merkki solun geenitason toiminnan muuttumisesta on nopeasti indusoituvien geenien transkription aktivoituminen. Nämä geenit koodaavat proteiineja, jotka muodostavat keskenään dimeerisiä komplekseja, jotka puolestaan kykenevät toimimaan transkriptiotekijöinä eli säätelemään toisten, hitaammin aktivoituvien geenien transkriptiota. Tämä mekanismi voi osallistua riippuvuutta aiheuttavien aineiden käytön seurauksena aivoissa tapahtuvien biokemiallisten muutosten syntyyn. Eniten tutkittu nopeasti indusoituvista geneista on <i>c-fos</i>, joka säätelee Fos-proteiinin synteesiä. Akuutin nikotiini-injektion tiedetään indusoivan <i>c-fos</i> ekspressiota useilla aivoalueilla rotilla in vivo, kuten hypotalamuksen supraoptisessa ja paraventrikulaarisessa tumakkeessa sekä striatumin alueella.</p> <p>Erikoistyössäni tutkin 7 vrk nikotiini-infusion vaikutuksia <i>c-fos</i>-geenin ekspressioon rotan eri aivoalueilla, kuten striatumissa, hypotalamuksen tumakkeissa, talaamisilla alueilla, hippokampussesta sekä limbisen järjestelmän ja optisen lisäradan eräissä tumakkeissa immunohistokemiallisella menetelmällä. Nikotiini annosteltiin rotille osmoottisten Alzet[®]-minipumppujen kautta, jotka vapauttavat sisältämänsä liuosta tasaisella nopeudella. Lisäksi tutkittiin akuutin nikotiini-injektion vaikutusta <i>c-fos</i> aktivaatioon kroonisen nikotiinikäsittelyn jälkeen. Jatkokokeissa määritettiin monoamiinien dopamiinin ja 5-hydroksitryptamiinin sekä niiden metaboliittien pitoisuudet kroonisen nikotiinikäsittelyn aikana rotilla hypotalamuksessa, limbisillä aivoalueilla ja striatumissa. Aivojen mesolimbisen dopaminerginen rata on keskeinen rakenne motivoituneen käyttäytymisen säätelyssä. Useiden addiktiota aiheuttavien aineiden, kuten opioidien ja amfetamiinin, on osoitettu lisäävän dopamiinin vapautumista mesolimbisen radan hermonpääteistä. Myös nikotiinin mielihyvää tuottavien ja riippuvuuden syntymiseen johtavien vaikutusten ajatellaan välittyvän mesokortikolimbisen dopaminergisen radan aktivoitumisen kautta.</p> <p>7 vrk nikotiini-infusion jälkeen (annos 1,5 mg/kg/vrk) Fos-positiivisten tumien lukumäärä erosi kontrollista ainoastaan hypotalamuksen nucleus paraventriculariksena alueella. Suuremman nikotiiniannoksen (4,0 mg/kg/vrk) jälkeen annettaessa akuutti nikotiini-injektio Fos-positiivisten tumien lukumäärä ei millään tutkituista aivoalueista noussut, mikä viittaa toleranssin kehittymiseen akuutin nikotiini-injektion <i>c-fos</i>-geenin ekspressiota aktivoivaa vaikutusta kohtaan. Dopamiini- tai 5-HT-pitoisuuksissa ei havaittu merkitseviä muutoksia 7 vrk nikotiini-infusion 1., 3. tai 7. päivinä, tosin dopamiinin ja 5-HT:n metaboliittien DOPAC:n ja 5-HIAA:n pitoisuudet nousivat hypotalamuksessa ja striatumissa kokeen aikana. DOPAC:n nousua ei yksinään voida pitää riittävänä merkinä dopamiinimetabolian muutoksista kroonisen nikotiinikäsittelyn vaikutuksesta.</p> | | | |
| Avainsanat — Nyckelord Fos, rotta, nikotiini, dopamiini, nikotiinireseptorit, immunohistokemia | | | |
| Säilytyspaikka — Förvaringställe Farmasian laitos, farmakologian ja toksikologian osasto | | | |
| Muita tietoja — Övriga uppgifter | | | |