

Matemaattis-luonnontieteellinen osasto, Farmasian laitos

TEKIJÄ: Vähätalo, Petri Juhani

TYÖN NIMI: Opioidien kappareseptorit, morfiini ja aivojen monoamiinit

OPPIAINE: Farmakologia

Kokeellinen *pro gradu* -tutkielma, marraskuu 1993, 53 sivua + 5 liitesivua

**TIIVISTELMÄ:**

Morfiini on lääkeaine, jolla on historian aikana ollut merkittävä asema muun muassa kipu-, yskän- ja ripulilääkkeenä, ja se on yhä merkittävimpiä kipulääkkeitämme. Morfiininsukuisia aineita on olemassa satoja, niin synteettisiä molekyyliä kuin kasvikunnasta saatuja alkaloideja ja eläinkunnassa esiintyviä peptidirakenteisia aineitakin. Näitä kaikkia voidaan nimittää opioideiksi. Opioidien katsotaan vaikuttavan niin sanotun opioidireseptorin välityksellä. Opioidireseptoreita on nykykäsityksen mukaan kolmea alalajia:  $\mu$ -,  $\kappa$ -, ja  $\delta$ -reseptoreita, joista  $\mu$ -reseptori on tunnetuin ja merkittävin, esimerkiksi itse morfiini on  $\mu$ -reseptorin agonisti. Muiden opioidireseptorien merkitys on korostunut, kun opioidireseptoreita on tutkittu ja alettu ymmärtää parin viime vuosikymmenen aikana.

Opioidien  $\kappa$ -reseptori on monella tavalla  $\mu$ -reseptorin vastakohta: kun  $\mu$ -reseptorin aktivaatio aiheuttaa euforian tunnetta niin  $\kappa$ -reseptori puolestaan saa aikaan dysforisen tilan, tai esimerkiksi morfiinin aiheuttaman antidiureesin sijasta  $\kappa$ -agonisti aiheuttaa diureesia. Opioidien tärkeimmän kliinisen vaikutuksen, kivun, ja opioidien välinen suhde ei ole näin mustavalkoinen, sillä kaikki opioidireseptorityypit välittävät analgesiaa, mutta tämän vaikutuksen mekanismit saattavat erota toisistaan. Kipututkimus kuuluukin olennaisesti opioiditutkimuksen yhteyteen, ja  $\kappa$ -reseptoriin vaikuttavista lääkeaineista voidaan ehkä tulevaisuudessa löytää tehokas kipulääke, joka ei aiheuttaisi riippuvuutta eikä muita morfiinin klassisia haittavaikutuksia.

Tutkielman kirjallisessa osassa luodaan katsaus opioidireseptoreihin yleensä ja erityisesti  $\kappa$ -reseptoriin, sen historiaan, fysiologisiin vaikutuksiin, vaikutusmekanismeihin, agonisteihin ja antagonisteihin. Erityisesti käsitellään  $\kappa$ -reseptorin yhteyttä keskushermoston monoamiineihin ja niiden vapautumiseen.

Kokeellisessa osassa kerrotaan työstä, jossa asennettiin kirurgisella operaatiolla noin sadalle urosrotalle polyetyleeniletkusta valmistetut kanyylit kumpaankin aivojen sivukammioon eli lateraaliventrikkeliin. Rotille annettiin intraserebroventrikulaarisesti selektiivistä opioidien  $\kappa$ -reseptorin antagonistia norbinaltorfimiinia 20  $\mu$ g kumpaankin lateraaliventrikkeliin 90 minuuttia ennen ja 15 mg/kg morfiinia niskaan subkutaanisesti 60 minuuttia ennen dekapitaatiota. Vertailuryhmät saivat vastaavan tilavuuden 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Rotan aivot dissekoitiin yhdeksään osaan, ja kahdesta kudoksesta, striatumista ja etuaivojen mesolimbisesta kudoksesta, erotettiin aivojen amiinirakenteiset aineet dopamiini (DA), noradrenaliini (NA) ja 5-hydroksitryptamiini (5-HT) sekä niiden metaboliitit 3-metoksityramiini (3-MT), 3,4-dihydroksifenyylietikkahappo (DOPAC), homovanilliinihappo (HVA), 3-metoksi-4-hydroksifenyylyglykoli (MOPEG) ja sen sulfaatti (MOPEG-SO<sub>4</sub>) sekä 5-hydroksi-indolietikkahappo (5-HIAA) geelikromatografisesti, ja niiden pitoisuudet tutkituissa aivokudoksissa määritettiin elektrokemiallisella detektorilla varustetulla korkean suorituskyvyn nestekromatografialaitteistolla (HPLC).

Kromatogrammien perusteella lasketuille pitoisuusarvoille tehtiin kaksisuuntainen varianssianalyysi ja tarvittaessa jatkotutkimuksena käytettiin Tukeyn kompromissitestiä. Morfiini nosti striatumin DOPAC-, HVA- ja 5-HIAA-pitoisuuksia selvästi ja norbinaltorfimiini esti tämän nousun selvästi HVA:n osalta ja lievästi 5-HIAA:n osalta. Limbisessä etuaivossa morfiini nosti erittäin selvästi DOPAC:n, HVA:n, 5-HIAA:n ja MOPEG:n pitoisuuksia, ja norbinaltorfimiini poisti tai vähensi näitä nousuja erittäin selvästi. Muita tilastollisesti merkitseviä muutoksia ei havaittu. Saatujen tulosten perusteella pääteltiin, että selektiivinen  $\mu$ -agonisti morfiini sitoutuu suurina pitoisuuksina merkittävästi myös  $\kappa$ -reseptoriin ja että selektiivinen  $\kappa$ -antagonisti suurina pitoisuuksina samoin salpaa myös opioidien  $\mu$ -reseptoreita.

AVAINSANAT: morfiini, opioidi, opioidireseptori, kappareseptori, dynorfiini, dopamiini, monoamiini, metabolia, rotta, intraserebroventrikulaarinen, HPLC

SÄILYTYSPIIKKA: Farmasian laitos, farmakologian ja toksikologian osasto