

mgr Przemysław Adamczyk

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ:

WPŁYW INHIBITORÓW HYDROLAZY AMIDÓW KWASÓW TŁUSZCZOWYCH NA NAGRADZAJĄCE EFEKTY I NAWRÓT ZACHOWAŃ POSZUKIWAWCZYCH KOKAINY U SZCZURÓW.

Uzależnienie od kokainy, jest obecnie dużym problemem społeczno-medycznym, który dotyczy znaczącej populacji ludzi. Pomimo poznania neurobiologicznego mechanizmu działania kokainy w OUN (zahamowania wychwytu zwrotnego monoamin, a w szczególności DA), brak obecnie skutecznej terapii tej chronicznej choroby mózgu związanej z niekontrolowanym przyjmowaniem kokainy. Powstałe w wyniku wielokrotnego przyjmowania tej substancji uzależniającej zmiany neuroadaptacyjne w OUN (zaburzające przede wszystkim funkcjonowanie układu nagrody) i wytworzenie mechanizmów psychologicznego uzależnienia (obejmujących sferę poznawczą, emocje, motywację i osobowość osoby uzależnionej) powodują, że osoba taka często powraca do szkodliwego wzorca zachowania, jakim jest przyjmowanie kokainy. Dlatego też, poszukiwanie nowych strategii leczenia uzależnienia od kokainy skupia się przede wszystkim na skutecznym redukowaniu skutków jej odstawienia i działaniu przeciw-nawrotowym (Cosgrove, 2010; Kampman, 2010), jako kluczowych elementów choroby jaką jest uzależnienie. Strategie poszukiwania farmakoterapii uzależnienia od kokainy, są związane z modulacją licznych układów neurotransmisji mózgu takich jak DA, 5-HT, GABA, Glu, opioidowy i inne, które są wewnątrzustrojowymi punktami uchwytu działania potencjalnych leków przeciw uzależnieniowych. Liczne dane literaturowe ostatnich lat wskazują, że także układ endokannabinoidowy może odgrywać istotną rolę w uzależnieniu od kokainy, w szczególności w nawrocie zachowań poszukiwawczych kokainy (Arnold, 2005; Tanda i wsp., 2007).

Przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej było wyjaśnienie roli endogennych kanabinoidów w nagradzających i motywacyjnych efektach kokainy w modelu dożylnego samopodawania kokainy u szczurów. Zbadano jak zahamowanie rozkładu enzymatycznego endokannabinoidów

przez inhibitory FAAH i farmakologiczna blokada receptorów kanabinoidowych CB1, CB2 i waniłodowych TRPV1 wpłynęła na samopodawanie i nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy, oraz jakie zmiany neuroadaptacyjne w obrazie receptorów CB1 wywołała ta substancja psychostymulująca.

Behawioralna część niniejszej pracy dotyczyła efektów jednorazowych podań dwóch strukturalnie różnych inhibitorów FAAH (PMSF i URB597), selektywnych antagonistów receptorów kanabinoidowych CB1 (AM251) i CB2 (SR144528) oraz selektywnego antagonisty receptora waniłodowego TRPV1 (SB366791) w zwierzęcym modelu samopodawania kokainy i samopobierania pokarmu, oraz w nawrocie zachowań poszukiwawczych kokainy i samopobierania pokarmu. Dodatkowo zbadano wpływ tych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną. W badaniach neurochemicznych, mających na celu zbadanie zmian gęstości optycznej receptorów CB1 w wyniku chronicznie podawanej kokainy, zastosowano procedurę badawczą umożliwiającą oddzielenie farmakologicznych efektów kokainy od tych związanych z motywacją i funkcjonowaniem procesów poznawczych wywołanych przez aktywne samopobieranie kokainy. W procedurze sprzężenia (ang. *yoked*) zmiany neuroadaptacyjne w obrazie receptorów CB1 były badane u szczurów które aktywnie samopodawały kokainę, oraz na zwierzętach biernie otrzymujących kokainę lub jej rozpuszczalnik (sól fizjologiczna).

W niniejszej pracy wykazano, że żaden z podanych związków: PMSF, URB597, AM251, SR144528 ani SB366791 nie wpływał na samopodawanie kokainy. Podanie zarówno inhibitorów FAAH, aktywujących układ endokanabinoidowy - URB597 i PMSF, jak i farmakologiczna blokada receptorów CB1 - AM251, CB2 - SR144528 lub TRPV1 - SB366791 przed inicjującą/wyzwalającą nawrót zachowań poszukiwawczych dawką kokainy (10 mg/kg, ip) zredukowało liczbę reakcji instrumentalnych naciskania na dźwignię aktywną. W nawrocie indukowanym bodźcem kontekstowym, zarówno inhibitory FAAH – PMSF i URB597 jak i antagonistę receptora CB1 – AM251 zapobiegły nawrotowi zachowań poszukiwawczych kokainy, wyrażających się liczbą naciśnień na dźwignię aktywną. Antagoniści receptorów CB2 i TRPV1,

byli nieaktywni w tym modelu. Podanie kombinacji niedziałających dawek antagonistów receptorów CB1, CB2, TRPV1 z hamującą nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy wywołanych bodźcem warunkowym dawki URB597 nie wpłynęło na ten efekt inhibitora FAAH.

W modelu samopobierania pokarmu zaobserwowano zmniejszenie liczby reakcji naciskania na dźwignię aktywną w przypadku podania PMSF oraz wszystkich trzech badanych antagonistów (AM251, SR144528, SB366791). W modelu nawrotu zachowań samopobierania pokarmu wszystkie związki (PMSF, URB597, AM251, SR144528) oprócz antagonisty TRPV1 (SB366791) zmniejszyły liczbę naciśnień na dźwignię aktywną oraz liczbę wzmocnień pokarmowych. Podanie AM251, SR144528 lub SB366791 przed hamującą nawrót zachowań samopobierania pokarmu dawką URB597 zablokowało ten efekt inhibitora FAAH, przywracając liczbę naciśnień na dźwignię aktywną i liczbę wzmocnień pokarmowych do poziomu kontroli. Nie zaobserwowano wpływu PMSF, URB597, AM251, SR144528 ani SB366791 na liczbę naciśnień na dźwignię nieaktywną, ani zmian w spontanicznej aktywności lokomotorycznej po podaniu tych związków.

W badaniach neurochemicznych zaobserwowano wzrost wiązania [3H]CP55,940 do receptorów CB1 u szczurów aktywnie i biernie ją otrzymujących w fazie podtrzymywania samopodawania kokainy w obrębie kory motorycznej i prelimbiczej, oraz w jądrach podstawy obejmujących przegrodę, grzbietowe prążkowie, oraz rdzeń i skorupę NAc. U szczurów aktywnie samopodających kokainę w fazie podtrzymywania zaobserwowano wzrost wiązania radioligandu do receptorów CB1 w korze obręczy, jądrze przegrody hipokampalnej, warstwie CA1 hipokampa oraz w substancji szarej okółowodociągowej. W wyniku odstawienia kokainy u szczurów ją pobierających (aktywnie i biernie), zaobserwowano utrzymanie się lub nasilenie zmian wywołanych przez tą substancję uzależniającą w korze motorycznej, prelimbiczej, infralimbicznej i korze obręczy, oraz w jądrach podstawy obejmujących przegrodę i warstwę wewnętrzną grzbietowego prążkowie. U szczurów aktywnie samopodających kokainę w fazie

odstawienia zaobserwowano wzrost wiązania w warstwie zewnętrznej grzbietowego prażkowie, jądrze przegrody hipokamplanej oraz w rdzeniu i skorupie NAc i warstwie CA1 hipokampa.

FINANSOWANIE

Praca była finansowana przez działalność statutową IF PAN w Krakowie, grant Polskiej Sieci Naukowej (26/E-40/SN-0023/2007) oraz grant promotorski Ministerstwa Edukacji i Szkolnictwa Wyższego (NN401013738) .