

Mgr Joanna Miszkiel

Tytuł pracy doktorskiej:

Wpływ ligandów receptorów serotoninowych 5-HT_{1B} na działanie amfetaminy u szczurów w modelu samopodawania.

Promotor: prof. dr hab. Edmund Przegaliński

Recenzenci: dr hab. prof. nadzw. Roman Stefański

prof. dr hab. Grażyna Biała

STRESZCZENIE

Dane literaturowe wskazują, że manipulacja na poziomie mózgowego układu serotoninowego (5-HT) moduluje uwalnianie dopaminy (DA) z zakończeń nerwowych. Ponadto badania ostatnich lat wykazały, że spośród licznej rodziny receptorów 5-HT, receptory 5-HT_{1B} odgrywają znaczącą rolę w regulowaniu neuroprzebieżności DA, a co za tym idzie w modulowaniu efektów behawioralnych substancji psychostymulujących. Między innymi stwierdzono, że agoniści tych receptorów nasilają działanie nagradzające kokainy, a antagoniści zapobiegają jej zachowaniom poszukiwawczym. W nawiązaniu do tych wyników, podjęto próbę zbadania wpływu ligandów receptorów 5-HT_{1B} (antagonista – SB 216641; agonista – CP 94253) na nagradzające działanie innej substancji psychostymulującej - amfetaminy w modelu samopodawania w fazie podtrzymywania oraz w nawrotach zachowań poszukiwawczych wywołanych jednorazową iniekcją amfetaminy oraz bodźcami warunkowymi (wcześniej kojarzonymi z samopodawaniem amfetaminy) połączonymi z dawką progową amfetaminy, a także na samopobieranie pokarmu i aktywność lokomotoryczną u szczurów. Ponadto metodą mikrodializy sprawdzono wpływ ligandów receptorów 5-HT_{1B} na uwalnianie DA w NAc u normalnych, swobodnie poruszających się szczurów.

Wykazano, że antagonista receptorów 5-HT_{1B} SB 216641 (2.5 - 7.5 mg/kg) pozostawał bez wpływu na nagradzające działanie amfetaminy (0.06 - 0.12 mg/kg/infuzję). Ten sam antagonista (5 - 7.5 mg/kg) nie wpływał również na samopobieranie pokarmu. Agonista receptorów 5-HT_{1B} CP 94253 (5 mg/kg) bardzo wyraźnie zmniejszał liczbę naciśnień na dźwignię aktywną jak i liczbę infuzji samopodawanej amfetaminy w obu jej

badanych dawkach (0.06 – 0.12 mg/kg/infuzję). Natomiast hamujący efekt niższej dawki CP 94253 (2.5 mg/kg) był obserwowany tylko w stosunku do amfetaminy w dawce 0.12 mg/kg/infuzję. Podobny poziom redukcji liczby naciśnień na dźwignię aktywną obserwowany po podaniu CP 94253 (5 mg/kg) w stosunku do obydwu dawek amfetaminy sugeruje raczej zahamowanie samopodawania niż nasilenie jej właściwości nagradzających. Potwierdzeniem tego ostatniego wniosku jest obserwacja, że u szczurów z wygaszoną reakcją samopodawania CP 94253 (0.3 – 1.25 mg/kg) podany sam lub łącznie z progową dawką amfetaminy (0.5 mg/kg) nie wywoływał nawrotu zachowań poszukiwawczych. Ponadto agonista ten (CP 94253; 5 mg/kg) w modelu samopobierania pokarmu obniżał liczbę naciśnień na dźwignię aktywną pozostając jednak bez wpływu na liczbę otrzymanych nagród pokarmowych. Obserwowany efekt CP 94253 (5 mg/kg) na samopodawanie amfetaminy (0.06 mg/kg/iniekcje) i samopobieranie pokarmu był blokowany przez SB 21664 (7.5 mg/kg).

Dalsze badania wykazały, że u szczurów z wygaszoną reakcją samopodawania zarówno antagonisty receptorów 5-HT_{1B} SB 216641 (5 - 7.5 mg/kg) jak i agonista tych receptorów CP 94253 (1.25 – 5 mg/kg) hamowały nawrót zachowań poszukiwawczych wywołany podaniem wyzwalającej dawki amfetaminy (1.5 mg/kg) i obserwowany jako wzrost liczby naciśnień na dźwignię aktywną. Jednakże, CP 94253 (1.25 – 5 mg/kg) redukował również liczbę naciśnień na dźwignię nieaktywną. Co więcej obserwowany efekt agonisty receptorów 5-HT_{1B} nie był blokowany przez SB 216641 (2.5 mg/kg), dlatego też wydaje się on być niezależny od stymulacji receptorów i wynikać z zaburzeń motorycznych.

Stwierdzono brak wpływu bodźców warunkowych (światło + dźwięk) wcześniej kojarzonych z samopodawaniem amfetaminy na nawrót zachowań poszukiwawczych. Natomiast łączna prezentacja tych bodźców z progową dawką amfetaminy (0.5 mg/kg) skutkowała przywróceniem zachowania poszukiwawczego. Antagonista receptorów 5-HT_{1B} SB 216641 (7.5 mg/kg) hamował, podczas gdy CP 94253 (0.625 – 5 mg/kg) pozostawał bez wpływu na tak wywołany nawrót zachowań poszukiwawczych.

W badaniach z użyciem metody mikrodializy stwierdzono, że podanie amfetaminy (1.5 – 3 mg/kg) powodowało dawko–zależny wzrost uwalniania DA z NAc. CP 94253 (2.5 – 5 mg/kg) dawko-zależnie nasilał wywołane amfetaminą (1.5 mg/kg) uwalnianie DA, a obserwowany efekt agonisty nie był blokowany przez SB 216641 (7.5 mg/kg), który wykazywał własne działanie w tym samym kierunku co CP 94253.

Podsumowując, wyniki uzyskane z niniejszej pracy wydają się wskazywać na możliwość zastosowania antagonistów receptorów 5-HT_{1B} jako potencjalnego leku przeciw nawrotowego stosowanego w leczeniu uzależnienia od amfetaminy.