

Streszczenie

Substancje uzależniające, mimo różnych mechanizmów działania, aktywują dopaminowy szlak mezokortykolimbiczny, co w rezultacie prowadzi do nasilenia uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody. Dopamina odgrywa kluczową rolę w początkowych fazach procesu uzależnienia, której uwolnienie do NAc po zażyciu substancji powoduje uczucie przyjemności. Natomiast w późniejszych fazach uzależnienia ważną rolę wydaje się odgrywać glutaminian, którego receptory ko-lokalizują w NAc z receptorami dla dopaminy, co oznacza, że aktywność neuronów dopaminoceptywnych jest modulowana przez glutaminian. Uważa się, że za długotrwałe zmiany w zachowaniu pod wpływem substancji uzależniających odpowiedzialne są zmiany plastyczne układu nagrody, do których dochodzi za pośrednictwem glutaminianu.

Celem pracy była identyfikacja molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój oraz nawrót uzależnień lekowych i alkoholizmu. Do realizacji tego zadania wykorzystane zostały zwierzęta transgeniczne, u których usunięto kluczowe dla plastyczności neuronalnej receptory glutaminianu NMDA lub mGluR5 selektywnie z neuronów dopaminoceptywnych zawierających receptor D1. Zwierzęta transgeniczne badane zostały w modelach zachowań charakterystycznych dla różnych faz powstawania uzależnień od alkoholu i morfiny, to znaczy samopodawaniu substancji uzależniających, sensytyzacji psychomotorycznej oraz warunkowej preferencji miejsca.

Wyniki badań wykazały, że receptor mGluR5 zlokalizowany na neuronach zawierających D1 wydaje się modulować procesy związane z nowością i poszukiwaniem wrażeń, jak również ma on kluczowe znaczenie dla rozwoju efektu deprivacji alkoholowej (ADE). Ponadto, receptory mGluR5 są również ważnym składnikiem ośrodkowych mechanizmów bólowych. Z kolei, receptor NMDA odgrywa ważną rolę w procesie kojarzenia działania nagradzającego substancji uzależniających z kontekstem ich przyjmowania, natomiast nie wpływa na rozwój sensytyzacji lokomotorycznej wywołanej morfiną i kokainą.

Oznacza to, że receptory mGluR5 i NMDA dla glutaminianu zlokalizowane na komórkach D1 pełnią różne i charakterystyczne funkcje w różnych etapach rozwoju procesu uzależnienia. Nasze odkrycia dostarczają uzasadnienia dla dalszego rozwoju farmakoterapii, gdyż udało się

zidentyfikować receptory mGluR5 i NMDA, które selektywnie ograniczają zachowania związane z nadmiernym zażywaniem środków uzależniających.