

mgr inż. Karolina Wydra

Temat pracy doktorskiej:

„Wpływ ligandów receptorów adenozynowych (A_{2A}) na efekty kokainy oraz naturalnej nagrody w instrumentalnych procedurach samopodawania u szczurów”

Promotor

Prof. dr hab. Małgorzata Filip

Recenzenci

Prof. dr hab. n. farm. Jolanta Kotlińska

Prof. dr hab. n. med. Marek Kowalczyk

STRESZCZENIE

Uzależnienie od kokainy to aktualny i istotny problem społeczno-medyczny, który dotyczy znacznej populacji ludzi. Pomimo poznania neurobiologicznego mechanizmu działania kokainy w ośrodkowym układzie nerwowym (zahamowanie wychwytu zwrotnego monoamin, w szczególności dopaminy (DA)), ciągle brak skutecznej terapii tej choroby. Powstałe w wyniku wielokrotnego przyjmowania kokainy zmiany neuroadaptacyjne w mózgu (zaburzające przede wszystkim funkcjonowanie układu nagrody) i wytworzenie mechanizmów psychologicznych uzależnienia (zmiany w sferze poznawczej, emocjach oraz osobowości) powodują, że osoba uzależniona 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 na działaniu przeciwnawrotowym.

Aktualne strategie poszukiwania farmakoterapii uzależnienia od kokainy są związane z modulacją licznych układów w mózgu, m. in. układu DA-ergicznego, serotoninerpicznego, GABA-ergicznego, glutaminianergicznego (Glu) czy opioidowego. Badania przedkliniczne ostatnich lat wskazują także, że adenozyzna i jej receptory A_{2A} mogą odgrywać istotną rolę w hamowaniu nałogu kokainowego. W nawiązaniu do tych wyników, podjęto próbę wyjaśnienia roli receptorów A_{2A} w nagradzających i motywacyjnych efektach kokainy w modelu jej dożylnego samopodawania u szczurów. Następnie poddano ocenie wpływ ligandów receptorów A_{2A} na nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy wywołany bodźcem bezwarunkowym (kokaina) i warunkowym (impuls świetlny i sygnał dźwiękowy wcześniej kojarzonymi z samopodawaniem kokainy) u szczurów w fazie wygaszania reakcji samopodawania kokainy. W celu wykazania specyficzności (lub jej braku) dodatkowo analizowano wpływ badanych ligandów receptorów A_{2A} na efekty nagradzające pokarmu

w modelu jego samopobierania oraz na spontaniczną aktywność lokomotoryczną u zwierząt naiwnych lub po wielokrotnych podaniach kokainy w procedurze jej dożylnego samopodawania.

Uzupełnieniem powyższych doświadczeń behawioralnych były badania neurochemiczne. W równolegle prowadzonych mikrodializie *in vivo* oraz procedurach samopodawania kokainy czy nawrotu do nałogu kokainowego, badano wpływ agonisty receptorów A_{2A} na indukowane kokainą zmiany w uwalnianiu DA, GABA oraz Glu w dwóch strukturach mózgu (jądro półleżące przegrody (NAC) i brzuszna część gałki bladej) u szczurów.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na brak znaczenia tonicznej aktywacji receptorów A_{2A} w efektach nagradzających sztucznej i naturalnej nagrody, ponieważ żaden z badanych selektywnych antagonistów receptorów A_{2A} (KW 6002 i SCH 58261) nie wpływał na zachowanie szczurów w procedurze samopodawania kokainy oraz samopobierania pokarmu. Z drugiej strony, selektywny agonista receptorów A_{2A} CGS 21680 osłabiał nagradzające efekty różnych dawek dożylnie podawanej kokainy, przesuując nierównoległe w lewo krzywą zależności dawka-efekt. Hamujący CGS 21680 związany był z obniżeniem motywacji zwierząt do osiągnięcia nagrody, ponieważ agonista ten zmniejszał tzw. punkt załamania (*breaking point*) i redukował liczbę nagród kokainowych w procedurze wzrastającego współczynnika wzmocnienia (*progressive ratio*). Podobne obniżenie motywacji zwierząt pod wpływem CGS 21680 obserwowano w stosunku do nagradzających efektów naturalnej nagrody w modelu samopobierania pokarmu.

W innej serii eksperymentów stwierdzono udział receptorów A_{2A} w nawrotach zachowań poszukiwawczych kokainy, przy czym blokada tych receptorów indukowała, a ich pobudzenie redukowało nawrót do nałogu kokainowego. I tak, antagoniści receptorów A_{2A} wykazywali własne działanie polegające na indukcji zachowań poszukiwawczych kokainy u szczurów z wygaszoną reakcją samopodawania kokainy, które manifestowało się wzrostem liczby naciśnień na dźwignię „aktywną” uprzednio kojarzoną z kokainą. Jeden z badanych antagonistów (KW 6002) stosowany w kombinacji z podprogową dawką kokainy lub w kombinacji z bodźcem warunkowym (impuls świetlny i sygnał dźwiękowy) nasilał liczbę naciśnień na dźwignię „aktywną”. Podobnie jak w przypadku nawrotu zachowań poszukiwawczych kokainy, antagoniści receptorów A_{2A} wykazywali własne efekty w tym modelu polegające na przywróceniu samopobierania pokarmu, choć nie zmieniają reakcji zwierząt w odpowiedzi na bodziec warunkowy (dźwięk) wcześniej kojarzony z samopobieraniem pokarmu.

Podczas nawrotu zachowań poszukiwawczych kokainy agonista receptorów A_{2A}

CGS 21680 dawko-zależnie hamował indukowane kokainą lub bodźcem warunkowym reakcje instrumentalne szczurów, przy czym kombinacja podprogowych dawek CGS 21680 i kokainy nie zmieniała odpowiedzi szczurów. Podobne hamujące efekty CGS 21680 obserwowano w stosunku do nawrotu zachowań poszukiwawczych pokarmu.

Pomimo tego, iż receptory A_{2A} mają znaczenie w kontroli aktywności motorycznej zwierząt, na co wskazuje pobudzenie szczurów pod wpływem blokady a zmniejszenie aktywności w wyniku stymulacji tych receptorów, obserwowane efekty ligandów receptorów A_{2A} w instrumentalnych procedurach samopodawania kokainy lub pokarmu wydają się być specyficzne (stosowane związki, szczególnie w niższych i aktywnych dawkach, nie zmieniały odpowiedzi zwierząt na dźwignię „nieaktywną” w procedurach samopodawania).

W dalszych badaniach wykazano, że CGS 21680 podawany do NAC w czasie samopodawania kokainy wywoływał wzrost liczby naciśnień na dźwignię „aktywną” oraz wzrost liczby infuzji kokainowych. Efekt ten - przeciwny do uzyskanego pod wpływem obwodowych podań CGS 21680 - był zależny od stymulacji receptorów A_{2A} (nie pojawia się w warunkach farmakologicznej blokady tych receptorów). W równolegle prowadzonych badaniach neurochemicznych wykazano, że powyższym efektem CGS 21680 towarzyszyło zmniejszenie zewnątrzkomórkowego poziomu DA oraz wzrost pozakomórkowego GABA w tej strukturze. Z kolei, podczas nawrotu zachowań poszukiwawczych wywoływanego kokainą u szczurów z wygaszoną reakcją instrumentalną, CGS 21680 podawany do NAC hamował nawrót zachowań poszukiwawczych kokainy, a efekt ten należy wiązać z nasileniem neurotransmisji GABA w NAC.

Podsumowując, powyższe wyniki wskazują na znaczenie farmakologicznej stymulacji receptorów A_{2A} w przeciwdziałaniu nagradzającym i motywacyjnym właściwościom sztucznej i/lub naturalnej nagrody. Wyniki tych badań mogą pozwolić na uznanie receptorów A_{2A} za punkt uchwytu działania nowych leków skutecznych w uzależnieniu od kokainy oraz poszerzyć zakres terapeutycznych zastosowań ligandów receptorów A_{2A} .