

ÚVOD DO PROBLEMATIKY, CENTRÁLNÍ GHRELINOVÉ MECHANIZMY A JEJICH UPLATNĚNÍ V MECHANIZMECH ZÁVISLOSTÍ

název (EN): Introduction, the role of central ghrelin signaling in mechanisms of addiction

Šustková-Fišerová Magdalena¹, Havlíčková Tereza¹, Puškina Nina², Charalambous Chrysostomos¹, Lapka Marek¹, Kamila Syslová³

¹Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav farmakologie, Praha

²Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie, Praha

³VŠCHT, Ústav organické technologie, Laboratoř medicínální diagnostiky, Praha

V roce 2017 bylo v ČR odhadnuto zhruba 35 tis problémových/injekčních uživatelů metamfetaminu/pervitinu a 13 tis problémových/injekčních uživatelů opioidů. Léčba závislostí na těchto látkách je neuspokojivá a věda hledá nové účinnější terapeutické mechanismy. Ghrelin, periferní orexigenní hormon ve své aktivní acylované formě, působí vedle hypothalamu na receptory (GHSR1A) struktur mozkového systému odměny a hraje důležitou úlohu nejen v homeostatické, ale i v hédonické regulaci příjmu potravy, kde se uplatňují emoční/motivační vlivy podobně jako v příjmu návykových látek. Vzrůstající počet recentních prací dokládá účast ghrelinu v mechanismech alkoholové závislosti, včetně pilotní klinické studie u závislých na alkoholu. Některé experimentální práce se zabývají úlohou GHS-R1A v závislostech na kokainu, nikotinu, amfetaminu, ale metamfetamin a opioidy byly v této souvislosti studovány minimálně. Proto se touto aktuální nadějnou problematikou v posledních letech naše neurofarmakologická laboratoř intenzivně zabývá. Naše dosavadní převážně preklinické výsledky u potkanů a myší dokládají významnou účast GHS-R1A v neurobiologických mechanismech závislosti na opioidech i metamfetaminu, a také v mechanismech anxiety/úzkosti. Podání antagonisty receptorů pro ghrelin (látky JMV2959) u potkanů významně snížilo auto-aplikaci opioidů a metamfetaminu i vyhledávání těchto dog po období nucené abstinence. GHS-R1A antagonistista dále významně ztlumil proces i projev podmiňování prostředí s pocitem odměny po aplikaci těchto drog, tedy zmírnil jejich důležitý posilující mechanismus. Zdá se, že různé ligandy GHS-R1A mohou vykazovat různorodé komplexnější efekty vzhledem k účasti rozdílných receptorových podtypů spřažených G-proteinů, vnitřní/konstituční aktivity receptoru atp. Naše výsledky podporují další výzkum s představou potenciálního využití ghrelinového antagonismu jako možné nové strategie v terapii závislostí na opioidech a metamfetaminu.

.....

grantová podpora: PROGRES Q35, GAUK 742214, GAUK 748216 a 260388/SVV/2019

doporučená literatura:

Panagopoulos VN, Ralevski E (2014) Psychopharmacology 231: 2725-40; Engel JA, Jerlhag E (2014) CNS drugs 28: 875-86; Wellman PJ, Clifford PS, Rodriguez JA (2013) Frontiers in Neurosci 7 (article 171); Sustkova-Fiserova et al (2014) Psychopharmacology 231:2899-

2908; Sustkova-Fiserova et al (2017) *Int J Molecul Sci* 18/11:2486; Jerabek et al (2017) *Neurochemistry International* 110:101-113); Havlickova et al (2018) *Int J Molec Sci* 19: article 2925