

GHS-R1A V MECHANISMECH ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH I. (MORFIN/FENTANYL AKUTNĚ A MORFINOVÁ SENZITIZACE – MIKRODIALÝZA NAC)

název (EN): The role of GHS-R1A in mechanisms of opioid addiction I.

Šustková-Fišerová Magdalena¹, Puškina Nina², Havlíčková Tereza¹, 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

Závažné užívání opioidů má v České republice v posledních letech stabilní charakter s každoročně odhadovanými zhruba 12–13 tis problémovými/injekčními uživateli, kdy vzrůstá obliba buprenorfinu oproti heroinu, a stále častěji se objevuje zneužívání drog a opioidních analgetik s obsahem fentanylu, morfinu, hydromorfonu atp. Opioidní závislost je velmi závažná, časté relapsy se většinou řeší doživotní opioidní substitucí a výzkum intenzivně hledá nové terapeutické možnosti. Na našem pracovišti jsme v experimentálních modelech testovali dosud minimálně studované uplatnění ghrelinu/GHS-R1A v neurobiologických mechanismech opioidní závislosti (morfin, fentanyl) a potenciální možnost využití antagonismu GHSR-1A v terapii opioidní závislosti. V prezentované práci jsme pomocí CNS mikrodialýzy in vivo u potkaních samců (Wistar) prokázali účast ghrelinu v dopaminergních, gabaergních a endokanabinoidních (anandamid) mechanismech zprostředkování odměny opioidů v nucleus accumbens (NAC), struktuře, jež je součástí mozkového systému odměny. Premedikace JMV2959 významně a v závislosti na dávce snížila morfinem vyplavený dopamin i GABA a zvrátila nárůst hladin anandamidu v NAC. Současně byla zvýšena koncentrace metabolitu dopaminu, kyseliny dihydroxyfenyloctové (DOPAC), produktu působení monoaminoxidázy. Významnou účast GHS-R1A v neuromediátorových změnách v NAC jsme našli jak u akutního podání opioidů, stejně jako při jejich aplikaci během dlouhodobější abstinence. Naše výsledky tak dokládají, že ghrelinové/GHS-R1A mechanismy hrají významnou roli v posilovacích/odměňovacích neuronálních mechanismech opioidní závislosti a podporují další výzkum možností potenciálního využití ghrelinového antagonismu v terapii opioidní závislosti.

.....

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

doporučená literatura:

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)