

ROLE GHS-R1A V MECHANISMECH ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH II. (INTRAVENÓZNÍ SELF-ADMINISTRACE FENTANYLU A MIKRODIALÝZA NAC PO PREMEDIKACI JMV2959 DO NAC A VTA)

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

Puškina Nina², Havlíčková Tereza¹, Charalambous Chrysostomos¹, Lapka Marek¹, Veronika Pohořalá¹, Kamila Syslová³, Šustková-Fišerová Magdalena¹

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

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

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

Dramatický vzestup smrtelných předávkování opioidy pozorovaný zejména v Severní Americe a v Evropě v posledních letech, je spojován především se zneužíváním fentanylu a jeho derivátů. Fentanyl, selektivní μ -receptorový opioidní agonista, zhruba 100krát účinnější než morfin, má vysoké riziko předávkování i závislosti. Zneužívání fentanylu vzrůstá v posledních letech i v ČR, kde bylo v roce 2017 odhadnuto 1200 problémových uživatelů. Abychom zdokumentovali účast GHS-R1A v μ -selektivních opioidních efektech, jež byla v literatuře zpochybňována, premedikovali jsme potkanům antagonistu GHS-R1A (JMV2959) opakovaně během ustálené intravenózní self-administrace (IVSA) fentanylu a dále před testem vyhledávání fentanylu/relapsového chování po období vynucené 12denní abstinence. Premedikace JMV2959 významně snížila spontánní auto-aplikaci/IVSA fentanylu i vyhledávání fentanylu po období vynucené abstinence. V experimentech CNS mikrodialýzy s podáním JMV2959 do ventrální tegmentální oblasti (VTA) a do NAC jsme prokázali, že pozorovaná fentanylem-navozená zvýšení hladiny dopaminu, GABA a anandamidu v NAC, jsou významně modulována GHS-R1A ve VTA i v NAC, s výraznějším efektem při aplikaci JMV2959 do NAC. Naše výsledky tak opět doložily, že GHS-R1A hrají významnou roli v posilovacích/odměňovacích opioidních efektech a podporují další výzkum možností potenciálního využití ghrelinového antagonismu v terapii opioidní/fentanylové 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:article 2486; Jerabek et al (2017) *Neurochemistry International* 110:101-113