

ABSTRAKT

Úvod: Orexigenní peptid stimuluje chuť k jídlu, vedle podpory energetické rovnováhy také navozuje odměňující účinky spojené s přejídáním. Mimo jiné se ukazuje, že ghrelin hraje důležitou roli v odměňujících/posilujících účincích alkoholu a návykových stimulantů. Nicméně zapojení ghrelinového mechanismu ve zneužívání a závislosti na opioidech a kanabinoidech není dosud dostatečně prozkoumáno.

Cíle: Hlavním cílem této výzkumné práce bylo zjistit, zda premedikace antagonistou GHS-R1A (JMV2959) může snížit vyplavení dopaminu z nucleus accumbens shell (NACSh), indukovaný agonistou CB1R (kanabinoidní receptor typu 1) WIN55,212-2, což je považováno za klíčový impuls procesu závislosti. Bylo také otestováno, zda JMV2959 může ovlivnit účinky WIN55,212-2 a fentanylu na endokanabinoidy N-arachidonylethanolamin (anandamid) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG) a obsah kyseliny gama-aminomáselné (GABA) v NACSh a dále specifikovat zapojení GHS-R1A umístěného ve ventrální tegmentální oblasti (VTA) a NACSh do pozorovaných změn v NAC. Dále bylo testováno, zda premedikace JMV2959 může snížit kanabinoidy (tetrahydrokanabinol/THC a WIN55,212-2) indukovanou behaviorální stimulaci.

Metody: In vivo mikrodiálýza byla použita ke stanovení změn dopaminu a jeho metabolitů v NACSh u potkanů po podání syntetického aminoalkylindolového kanabinoidu WIN55,212-2 do zadní VTA s premedikací antagonisty ghrelinu (JMV2959, 3 mg/kg i.p., 20 min před WIN55,212-2) a bez ní. Stejná metodika byla použita za účelem stanovení účinků WIN55,212-2 a fentanylu na obsah anandamid, 2-AG a GABA v NAC. K pozorování účinků JMV2959 na změnu chování potkanů způsobené THC a WIN55,212-2 bylo použito automatizované zařízení pro rozpoznávání chování (LABORAS).

Zjištění: Podání WIN55,212-2 vyvolalo významné uvolnění dopaminu v NAC, které bylo významně sníženo premedikací JMV2959 v dávce 3 mg/kg i.p. Současně byl metabolický zvrát dopaminu v NAC, který byl zvýšen kanabinoidy, významně zvýšen premedikací JMV2959. Intracerebrální podání WIN55,212-2 zvýšilo anandamid a extracelulární hladiny 2-AG v NACSh, což bylo mírně, ale významně sníženo premedikací JMV2959. Mimo to byl kanabinoidy indukovaný pokles hladin GABA v NAC zvrácen premedikací JMV2959. Premedikace JMV2959 (podávaný systémově i do NACSh nebo VTA) zvrátila na dávce závislé zvýšení anandamid vyvolané fentanylem v NACSh, což vedlo k významnému poklesu anandamid a zesílilo fentanylem vyvolaný pokles hladin 2-AG v NAC. Behaviorální studie pomocí LABORAS ukázala, že premedikace JMV2959 významně a v závislosti na dávce snížila systémovou stimulaci chování vyvolanou THC/WIN55,212-2.

Závěry: Výsledky ukázaly významný vliv ghrelinu/GHS-R1A na závislostních účincích opioidů a kanabinoidů a podporují další výzkum ghrelinového antagonismu jako potenciálního nového terapeutického směru u těchto závislostí.

Klíčová slova

kanopí - THC - WIN55,212-2 - opioidy - fentanyl - ghrelin - GHS-R1A - JMV2959 - NACSh - VTA