

Ghrelínový/GHS-R1A antagonismus v mechanizmech opioidní a metamfetaminové závislosti

PharmDr. Magdalena Šustková, CSc.

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Závislosti na opioidech a metamfetaminu představují závažný celospolečenský problém ve světě i u nás a jejich terapie je stále neuspokojivá. Habilitační práce shrnuje výsledky aktuálního nadějného výzkumu úlohy orexigenního peptidu ghrelinu a jeho receptoru GHS-R1A, v mechanizmech těchto závislostí. V posledních letech bylo v rámci výzkumu komplexních účinků ghrelinu zjištěno, že se vedle podpory příjmu potravy v rovině energetické balance podílí i na odměňovacích účincích spojených s chutnou stravou a přejídáním, a hraje roli v odměňovacích a posilovacích účincích alkoholu a některých stimulantů. Účast ghrelinu v závislosti na opioidech a metamfetaminu byla studována minimálně.

Naše experimentální studie s GHS-R1A antagonistou JMV2959 u potkanů poprvé doložily významnou úlohu ghrelinu/GHS-R1A v odměňovacích a posilovacích účincích opioidů (morfin, fentanyl) i metamfetaminu, které jsou zásadní pro rozvoj a udržení závislosti. Naše studie prokázaly, že ghrelínový antagonismus významně snížil intravenózní auto-aplikaci fentanylu i metamfetaminu i vyhledávání těchto návykových látek po období nucené abstinence. Premedikace látkou JMV2959 také zredukovala navození i projev oběma opioidy i metamfetaminem podmíněné preference místa (CPP). V nukleus accumbens (NAC), struktuře, jež je součástí mozkového systému odměny, podání všech návykových látek významně zvýší hladinu dopaminu, jde o iniciační neurobiologický mechanismus závislosti. Premedikace JMV2959 významně snížila opioidy vyplavený dopamin v NAC. JMV2959 významně snížil také dopaminergní senzitivitu v NAC a behaviourální senzitivitu navozené provokační dávkou morfinu po období abstinence, jež se podílí na udržení závislosti. Pomocí mikrodialýzy in vivo jsme dále prokázali účast ghrelinu v gabaergních a endokannabinoidních (anandamid) mechanizmech zprostředkování odměny opioidů (morfin, fentanyl) v NAC.

Naše výsledky tak podporují další výzkum možností potenciálního využití ghrelínového antagonismu v terapii závislostí na opioidech a metamfetaminu.

Sustkova-Fiserova, M.; Puskina, N.; Havlíčková, T.; Lapka, M.; Syslova, K.; Pohorala, V.; Charalambous, Ch.: Ghrelin receptor antagonism of fentanyl-induced conditioned place preference, intravenous self-administration and dopamine release in the nucleus accumbens in rats. *Addiction Biology*, 2019, Article 12845.

DOI: [org/10.1111/adb.12845](https://doi.org/10.1111/adb.12845); IF: 4,121/2019; Q1/2019

Havlickova, T.; Charalambous, Ch.; Lapka, M.; Puskina, N.; Jerabek, P.; Sustkova-Fiserova, M.: Ghrelin Receptor Antagonism of methamphetamine-induced conditioned place preference and intravenous self-administration in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19: Article 2925.

DOI:10.3390/ijms19102925; IF: 4,183/2018; Q2/2018

Šustková-Fišerová, M.; Jeřábek, P.; Havlíčková, T.; Kačer, P.; Kršiak, M.: Ghrelin receptor antagonism of morphine-induced accumbens dopamine release and behavioral stimulation in rats. *Psychopharmacology*, 2014, 231(14): 2899-2908.

DOI: [10.1007/s00213-014-3466-9](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3466-9). IF: 3,875/2014; Q1/2014