

Funkcjonowanie układu dopaminergicznego w warunkach stresu – poszukiwanie podstaw różnic indywidualnych, badania przedkliniczne

Dopaminergic system activity under stress condition – seeking individual differences, preclinical studies

Marek Gryz¹, Małgorzata Lehner¹, Aleksandra Wiśłowska-Stanek²,
Adam Płaźnik^{1,2}

¹ Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Summary

Dopaminergic system activity in limbic structures (reward system) is related to motivational processes and adaptation to changing environmental conditions. Stress conditions can cause dopaminergic dysfunction, reduce motivational processes and induce compensatory drug use. The susceptibility to stress is characterized by individual variability. Psychostimulants such as cocaine, amphetamine and its derivatives act as positive reinforcers, affecting mood changes. Prolonged use of psychoactive substances can cause persistent plastic changes in the limbic system (disruption of neurogenesis, neurons atrophy), resulting in addictions or other forms of psychopathology like mood disorders. One of the reasons is dysregulation of the dopaminergic system and dysfunction of local dopamine release in the nucleus accumbens. Stress factors also inhibit neuronal plasticity. In turn, antidepressants may increase brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and TrkB receptors expression and improve neuronal proliferation, restoring proper functioning of the limbic regions. An important manifestation of the distinct functioning of the dopaminergic mesolimbic system is the difference between the sexes and the aging process.

Epidemiological studies indicate that depression, anxiety disorders, and other emotional disorders often accompany drug abuse. The search for neurobiological basis of affective

Finansowanie

Opracowanie było finansowane z tematu statutowego nr 501-003-17017-01 Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz grantu nr 2014/05/B/NZ4/05305 Narodowego Centrum Nauki.

disorders and identification of factors, including epigenetic ones (interdependence of genetic and environmental factors), associated with different susceptibility to stress and predisposition to addiction to psychoactive substances is currently being carried out by many researches. Understanding the neurobiological factors of individual differences related to susceptibility to psychostimulants may aid in developing future therapies adapted to the patient's needs and more effective treatment of addiction.

Słowa kluczowe: układ dopaminergiczny, różnice indywidualne, substancje psychoaktywne

Key words: dopaminergic system, individual differences, psychoactive drugs

Wstęp

Percepcja, klasyfikacja i zapamiętywanie bodźców zewnętrznych jako nagradzających lub awersyjnych sprzyjają adaptacji oraz dostosowaniu funkcji organizmu, na który oddziałują czynniki stresowe. Istotną rolę w złożonym procesie reakcji na zmieniające się warunki środowiska odgrywa mezolimbiczny układ dopaminergiczny w strukturach tzw. układu nagrody: pole brzuszne nakrywki (VTA), ciało migdałowate, jądra półleżące przegrody (NAc) oraz kora przedczołowa (PFC) [1]. Układ nagrody kontroluje procesy emocjonalne związane z motywacją, jakie zachodzą w reakcji na bodźce apetytywne oraz przewidywanie nagrody [1, 2]. Jądra półleżące przegrody uczestniczą w procesach warunkowania reakcji, kora przedczołowa bierze udział w procesie nabywania i utrwalania zachowań lub w ich wygaszaniu. Z kolei ciało migdałowate pełni istotną funkcję w tworzeniu asocjacji pomiędzy bodźcem (odczuwaniem nagrody) a reakcją (zachowaniem) [3].

Odpowiedź organizmu na bodźce nagradzające i czynniki stresowe jest cechą indywidualną. Może wynikać ze współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych; z różnic osobniczych w budowie oraz aktywności układu dopaminergicznego [4]. Sytuacje stresowe aktywują mechanizmy hormonalne osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), które w złożonych mechanizmach zależnych, m.in. od kortykoliberyny (CRF) i receptorów glikokortykosteroidowych, modulują działanie układu dopaminergicznego [2]. W efekcie może dochodzić do dysfunkcji układu dopaminergicznego i osłabienia procesów motywacyjnych [5].

Indywidualne różnice funkcjonowania systemu dopaminergicznego mogą być przyczyną podatności na rozwój zaburzeń psychicznych (m.in. depresyjnych, powstawanie uzależnień), a także mają znaczenie dla indywidualizacji terapii [5, 6].

Celem tej pracy jest związane przedstawienie i podsumowanie najważniejszych faktów dotyczących indywidualnie zmiennej aktywności i reaktywności układu dopaminergicznego OUN na bodźce stresowe, lękowe i substancje psychoaktywne. Artykuły wyszukiwano w bazach Pubmed, a dobór prac dotyczył funkcjonowania układu dopaminergicznego w aspekcie różnic indywidualnych, motywacji, wpływu substancji psychostymulujących i leków przeciwdepresyjnych.

Dopamina w ośrodkowym układzie nerwowym

Dopamina stymuluje receptory dopaminergiczne, które ze względu na budowę molekularną i właściwości farmakologiczne podzielono na podrodziny D₁ i D₂. Do

podrodziny D_1 (*D1-like*) zalicza się receptory D_1 oraz D_5 , które indukują wzrost syntezy cyklicznego AMP (cAMP) i zwiększają aktywność neuronów dopaminergicznych. Do podrodziny D_2 (*D2-like*) należą receptory D_2 , D_3 i D_4 , które hamują syntezę cAMP, co koreluje z obniżeniem aktywności neuronów dopaminergicznych. Efekt ośrodkowego działania receptorów zależy od współdziałania obu grup receptorów [7, 8]. Lokalizację poszczególnych typów receptorów DA w strukturach układu nagrody przedstawia tabela 1. Każdy z elementów budowy układu dopaminergicznego podlega różnej ekspresji i może być źródłem indywidualnych reakcji na bodźce.

Tabela 1. Rozmieszczenie receptorów dopaminowych w wybranych strukturach w mózgu ssaków

	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5
Kora przedczołowa	+++	++		+++	+++
Jądro półleżące	+++	+++	+++		++/+++
Jądro migdałowe	+ / ++	+ / ++	+	+	+ / ++
Pole brzuszne nakrywki	+ / ++	+++	++		

+++ – duża, ++ – umiarkowana, + – mała gęstość; zmodyfikowane według [8]

Chociaż system dopaminergiczny jest kluczowym elementem w układzie nagrody, jego funkcjonowanie pozostaje w złożonych interakcjach z innymi układami neuroprzebieżnikowymi. Wzajemne relacje występują na poziomie międzystrukturalnym, wewnątrzstrukturalnym, a także komórkowym [9]. Badania z zastosowaniem nowoczesnych technik badawczych (techniki optogenetyczne, epigenetyczne) pozwalają na analizę bardziej złożonych zależności pomiędzy układem dopaminergicznym i innymi układami neuroprzebieżnikowymi: noradrenergicznym, serotonergicznym, glutaminergicznym, GABAergicznym, endokannabinoidowym, endogennym opioidowym (β -endorfina) [9, 10]. Duże znaczenie w utrzymaniu równowagi w układzie nagrody mają peptydy CART (*Cocaine and amphetamine regulated transcript*), które biorą udział w regulacji wielu procesów: w odpowiedzi na stres, wydzielaniu hormonów, przewodzeniu bodźców bólowych oraz efektach działania substancji psychostymulujących. Dotychczasowe badania wskazują na skomplikowane zależności między CART a układem dopaminergicznym. Jedna z hipotez zakłada, że wydzielanie CART prowadzi do zmniejszenia aktywności receptorów dopaminergicznych, prawdopodobnie na drodze konkurencji względem mechanizmów związanych z przekazywaniem sygnału wewnątrzkomórkowego [11, 12].

Zmiany w układzie dopaminergicznym z uwzględnieniem różnic indywidualnych – wybrane modele przedkliniczne

W warunkach przewlekłego stresu funkcjonowanie układu dopaminergicznego może ulec rozregulowaniu. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia poziomu dopaminy (hipofunkcja układu dopaminergicznego) potrzebnej w procesie wzmocnienia pozytywnego, związanej z uczeniem i procesem adaptacji. Badania przedkliniczne

i kliniczne wskazują na występowanie indywidualnych różnic we wrażliwości na bodźce nagradzające, odporności na stres i reakcji na substancje psychoaktywne, które w znacznym stopniu mogą być związane z odmienną aktywnością układu dopaminergicznego w strukturach szlaku mezolimbicznego [4].

Od lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku obserwuje się wzrost zainteresowania neurobiologicznym podłożem indywidualnych różnic w reakcji na stres i substancje psychoaktywne. W badaniach nad tym zagadnieniem wykorzystuje się modele przedkliniczne.

Klasyfikacja zwierząt według reakcji na nowe bodźce (*novelty seeking*)

Gryzonie (szczury, myszy) eksponowane na nowe otoczenie wykazują zwiększoną aktywność eksploracyjną (lokomocja, węszenie). Reakcja na nowe bodźce zależy od funkcjonowania układu dopaminergicznego oraz stanowi ważne kryterium oceny różnic indywidualnych zwierząt w ich reakcji na substancje psychoaktywne [13, 14]. Wykazano, że zwierzęta silniej reagujące na nowe otoczenie, klasyfikowane w modelu jako HR (*High responders*), w porównaniu ze zwierzętami słabiej reagującymi, klasyfikowanymi jako LR (*Low responders*), wykazują wyższą aktywność lokomotoryczną po podaniach wielokrotnych amfetaminy i kokainy oraz silniejszą reakcję na kontekst warunkowany podaniem substancji psychoaktywnych [14]. Zwierzęta HR charakteryzuje również silniejsza odpowiedź w procedurze samopodawania kokainy i słabsza reakcja lękowa w teście jasnego-ciemnego pomieszczenia (*dark-light test*) w porównaniu ze zwierzętami LR [15]. Odmienna reakcja behawioralna tych zwierząt znajduje odzwierciedlenie w czynności układu nerwowego [13, 14]. Eksperymenty z użyciem techniki mikrodializ wykazały, że zwierzęta HR charakteryzuje znacznie wyższy podstawowy poziom zewnątrzkomórkowej dopaminy w jądrze półleżącym niż zwierzęta LR [16].

Klasyfikacja zwierząt według wokalizacji apetytywnej

W reakcji na bodźce nagradzające szczury emitują ultradźwięki (wokalizują; *ultrasonic vocalization* – USV) w paśmie częstotliwości 30–100 kHz, najczęściej w paśmie około 50 kHz [17]. Intensywność wokalizacji w reakcji na bodźce wykazuje zmienność osobniczą oraz stanowi cechę charakterystyczną danego osobnika [17]. Badania ujawniają, że wokalizacja w paśmie apetytywnym (50 kHz) koreluje ze wzrostem uwalniania dopaminy w szlaku mezolimbicznym (NAc), dlatego analiza zmian w 50 kHz USV może stanowić narzędzie do badania aktywności układu dopaminergicznego i różnic indywidualnych w odpowiedzi na substancje psychoaktywne [18]. W procedurze TIPS – dwuiniekcyjnej metodzie sensytyzacji efektu amfetaminy – wykazano indywidualnie zmienną reakcję na efekt amfetaminy polegającą na różnym wzroście liczby epizodów wokalizacji po drugim podaniu amfetaminy względem pierwszego podania substancji. Na tej podstawie można wyodrębnić zwierzęta intensywnie wokalizujące (*High callers* – HC) i mało wokalizujące (*Low callers* – LC) [17]. Stwierdzono, że dawka przypominająca amfetaminy po dwutygodniowym okresie odstawienia u osobników HC

spowodowała wyższy wzrost ekspresji białka c-Fos (czynnik transkrypcyjny, produkt genu wczesnej odpowiedzi komórkowej, marker aktywności neuronalnej) w obszarach korowych i grzbietowobocznego prążkowie w porównaniu ze zwierzętami LC [19]. Jednak w procedurze samopodawania amfetaminy nie stwierdzono różnic w ekspresji wokalizacji apetytywnej u zwierząt HC i LC. Zaobserwowano natomiast, że szczury LC wykazywały silniejszą reakcję samopodawania w porównaniu z HC [17]. Te dane wskazują, że indywidualnie zmienne reakcje wokalizacji na amfetaminę oraz reakcja samopodawania są prawdopodobnie kontrolowane przez różne szlaki neuronalne.

Klasyfikacja zwierząt według reakcji w teście lęku warunkowanego

Podwyższona lęklivość towarzyszy wielu zaburzeniom psychicznym, np. zaburzeniom depresyjnym, poznawczym i motywacyjnym [6]. Metoda selekcji zwierząt na podstawie reakcji lękowej w teście lęku warunkowanego wyraża indywidualne różnice w reakcji na stres. Procedura warunkowania polega na kojarzeniu awersyjnego bodźca bezwarunkowego (np. łagodny szok elektryczny) z obojętnym bodźcem warunkowanym (kontekst – klatka). Klasyfikacja zwierząt jako bardziej i mniej lęklwych dotyczy reakcji zneruchomienia (*freezing*) na awersyjnie uwarunkowane otoczenie [20]. Wyuczona reakcja lękowa może utrzymywać się przez długi czas. Zwierzęta (szczury) klasyfikowane jako bardziej lęklwe (*high-anxiety rats* – HR) charakteryzują się większą podatnością na stres w porównaniu ze zwierzętami mniej lęklwymi (*low-anxiety rats* – LR).

W modelu zwierząt o różnej sile lęku warunkowanego stwierdzono różnice w funkcjonowaniu układu dopaminergicznego w odpowiedzi na amfetaminę [20–22]. W badaniach techniką mikrodializy *in vivo* wykazano, że zwierzęta LR charakteryzuje podwyższony poziom dopaminy i jej metabolitu – kwasu homowanilinowego HVA w ciałach migdałowatych i korze przedczołowej (PFC) w ekspozycji na kontekst awersyjny i 7 dni po zadziałaniu czynnika stresowego [23]. Zwierzęta LR cechuje także silniejsza reakcja motywacyjna mierzona wokalizacją apetytywną 50 kHz USV w modelu dwuiniekcyjnej metody sensytyzacji efektu amfetaminy (TIPS) oraz silniejsza reakcja na kontekst warunkowany amfetaminą w porównaniu ze zwierzętami HR (preferencja miejsca – *conditioned place preference*, CPP) [23]. Różnice efektów działania amfetaminy znajdują odzwierciedlenia na poziomie aktywności PFC, NAc i ciała migdałowatego, mierzonej przez zmiany w koncentracji DA i jej metabolitów oraz w aktywności białka c-Fos. Zwierzęta LR wykazują wyższą aktywność w obszarach korowych (PFC), kontrolujących procesy motywacyjne w strukturach układu nagrody (np. ciało migdałowate) [24].

Tabela 2. Różnice w aktywności struktur mezolimbicznego układu dopaminergicznego w modelach przedklinicznych

Model	Parametry behawioralne	Aktywność układu dopaminergicznego		Źródło
Poszukiwanie nowości Silniej eksplorujące (High reactivity – HR) względem słabiej eksplorujących (Low reactivity – LR)	↑ lokomocja	Jądro połączone	↑ DA	Hooks i wsp. 1992; Verheij i Cools 2007

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wokalizacja apetytywna w procedurze „TIPS” Bardziej wokalizujące (High callers – HC) względem słabiej wokalizujących (Low callers – LC)	↑ 50 kHz USV	M1/M2	↑ c-Fos	Kaniuga i wsp. 2016
		CG1, kora czołowa	↑ c-Fos	
		Prążkowie	↑ c-Fos	
Model lęku warunkowanego Mniej lękliwe (Low anxiety rats – LR) względem bardziej lękliwych (High anxiety rats – HR)	↓ lęk warunkowany ↑ 50 kHz USV	BLA	↓ c-Fos	Lehner i wsp. 2008
		Ciało migdałowe	↑ HVA ↑ DA	Lehner i wsp. 2014

↑ wzrost lub ↓ spadek względem grupy odniesienia; TIPS – procedura dwuiniekcyjnej sensytyzacji efektu amfetaminy; 50 kHz USV – apetytywna wokalizacja ultradźwiękowa; M1/M2 – kora motoryczna, obszar 1 i 2; CG1 – zakręt kory obręczy; BLA – podstawno-boczne jądra ciała migdałowego; DA – dopamina; HVA – kwas homowanilinowy; c-Fos – czynnik transkrypcyjny, marker aktywności neuronalnej

Predyspozycje do uzależnienia od substancji psychoaktywnych mogą więc zależeć od indywidualnej reakcji na bodźce i wyboru strategii behawioralnej („łagodzenia stresu”) w odpowiedzi na zmieniające się warunki środowiska. Zmiana aktywności mezolimbicznego układu dopaminergicznego, odpowiedzialnego za procesy motywacyjne w warunkach stresu, jest zróżnicowana osobniczo. Modele przedkliniczne wskazują, że predyspozycja do uzależnienia od substancji psychoaktywnych może ujawniać się pod wpływem bodźców środowiskowych (stres nowości, stres awersyjny, uprzednia ekspozycja na substancję psychoaktywną) na bazie wrodzonej podatności i reaktywności układu dopaminergicznego.

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na układ dopaminergiczny

Kluczowymi objawami depresji są anhedonia i zaburzenia motywacji, które są związane z osłabieniem przekąźnictwa dopaminergicznego układu nagrody. Potwierdzają to badania metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, które wskazują na osłabioną aktywność brzuszego prążkowie u pacjentów z chorobą afektywną podczas oczekiwania na nagrodę. Co więcej, osłabiona aktywność tej struktury jest widoczna u osób w remisji oraz u potomstwa osób z depresją, u którego nie wystąpił jeszcze epizod depresyjny [25].

Stosowane są leki przeciwdepresyjne, których głównym celem jest układ dopaminergiczny (np. bupropion, nomifenzyna, amineptyna) [26–28]. Monoaminergiczna hipoteza depresji zakłada, że depresja jest prawdopodobnie wywołana osłabieniem przekąźnictwa serotonergicznego, noradrenergicznego i dopaminergicznego [29]. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują, że depresja może być także związana z atrofią neuronów w hipokampie i spadkiem ekspresji neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) w obszarach korowych [30, 31]. BDNF jest uważany za marker plastyczności neuronalnej, tzn. działając przez receptory TrkB, wywołuje

długotrwałe zmiany plastyczne w procesie uczenia się i pamięci [30]. W zwierzęcych modelach depresji wykazano, że długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, tranilcypromina, sertralina, dezypramina, mianseryna) powoduje wzrost ekspresji BDNF i jego receptora TrkB, zwiększa proliferację neuronów w hipokampie i korze czołowej. Leki przeciwdepresyjne przywracają w ten sposób prawidłowe funkcjonowanie w dopaminergicznym obszarach limbicznych, zmniejszają anhedonię i zachowania depresyjne (np. skrócenie czasu latencji ucieczki w teście wyuczony bezradności w modelach reakcji depresyjnych) [32].

Liczne badania dowodzą, że fluoksetyna, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, wykazuje słabe powinowactwo także do innych receptorów monoaminergicznych oraz oddziałuje w sposób istotny na układ dopaminergiczny [27, 33]. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że podanie tego leku zmniejszyło częstość przyjmowania amfetaminy w modelu samopodawania [33, 34]. Badania ujawniają, że projekcja serotoninericzna z jąder szwu do VTA aktywuje układ dopaminergiczny, wpływając na wzrost uwalniania dopaminy w jądrze połączeniowym i korze przedczołowej [27, 35]. Interesujące są wyniki dotyczące efektów jednoczesnego podawania bupropionu (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego DA i NE, który nie wykazuje aktywności serotoninericznej) i fluoksetyny. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że podanie fluoksetyny, a następnie bupropionu nasilało wzrost stężenia DA w PFC, NAc i podwzgórzu w porównaniu z działaniem samej fluoksetyny [27].

Zmiany plastyczne wywołane przyjmowaniem substancji psychoaktywnych

Substancje psychostymulujące (amfetamina i jej pochodne oraz kokaina) indukują wzrost poziomu dopaminy w układzie nagrody, m.in. NAc i VTA. Związki te wywołują efekty behawioralne podobne do naturalnych nagród, ale ich działanie jest silniejsze i długotrwałe [36]. Substancje te silnie oddziałują na układ nerwowy, co może prowadzić do uzależnienia [37–39]. Wykazano, że już po jednorazowym podaniu psychostymulantów dochodzi do zmian plastycznych w OUN. Po podaniu amfetaminy zaobserwowano zahamowanie ekspresji NgR (białka, które hamuje wzrost aksonalny) i wzrost ekspresji białka arc (aktywuje wzrost kolców dendrytycznych) w wielu obszarach ośrodkowego układu nerwowego, m.in. w korze, hipokampie i prążkowie [40]. Zmiany plastyczne powstające pod wpływem przewlekłego podawania psychostymulantów zachodzą na wielu poziomach dopaminergicznego układu nagrody i mogą być związane zarówno z przebudową synaptyczną, zaburzeniem neurogenezy, jak i z atrofią neuronów.

Przewlekłe samopodawanie kokainy prowadzi do desensytyzacji autoreceptorów D2 w VTA. Podobne zmiany były obserwowane po pięciodniowych podaniach amfetaminy. Towarzyszyła im niedoczynność układu dopaminergicznego w VTA. W badaniach dotyczących zmian poziomu transportera dopaminergicznego DAT u zwierząt samopodających i u osób uzależnionych od amfetaminy wykazano wzrost poziomu transportera DAT, co może być związane z kolei z reakcją kompensacyjną na podwyższony poziom DA [41]. Niektóre badania sugerują, że podanie amfetaminy w nowym środowisku nasilało reakcję na ten związek i wywoływało silniejszą aktywację struktur układu nagrody [42].

Wielokrotne podawanie psychostymulantów wywiera negatywne skutki i może wyzwać przetrwałe zmiany plastyczne w OUN, prowadząc w efekcie do uzależnień lub innych form psychopatologii, np. zaburzeń nastroju, psychozy amfetaminowej oraz zaburzeń pamięci. Działania niepożądane psychostymulantów częściej występują po stosowaniu wysokich dawek. Niektórzy sugerują, że niskie dawki amfetaminy lub jej pochodnych (np. lisdeksamfetaminy) mogą poprawiać pamięć u osób zdrowych i pacjentów z ADHD, którzy charakteryzują się osłabionym przekazywaniem dopaminergicznym w korze przedczołowej [43].

Wpływ płci i wieku na funkcjonowanie układu dopaminergicznego

Ważnym aspektem dotyczącym funkcjonowania dopaminergicznego układu mezolimbicznego są różnice między płciami i proces starzenia. Wykazano, że mężczyźni, w porównaniu z kobietami, charakteryzuje wyższa podstawowa aktywność układu dopaminergicznego, ale mniejsza reaktywność na bodźce naturalne i substancje psychoaktywne [44]. Różnice te wynikają z wpływu hormonów płciowych na układ nagrody. Badania pokazały, że estrogen może zwiększać uwalnianie dopaminy [45].

Wraz z wiekiem następuje stopniowe osłabienie funkcjonowania przekazywania dopaminergicznego, co może wpływać na pogorszenie funkcji poznawczych. Tempo zmian związanych z procesem starzenia zdradza bardzo duże zróżnicowanie osobnicze. Jak wykazały najnowsze badania, wykorzystujące pozytonową tomografię emisyjną PET (za pomocą znakowanej tyrozyny) oraz funkcjonalny rezonans magnetyczny fMRI, różnice indywidualne dotyczą dynamiki syntezy dopaminy w obszarach korowo-skroniowych [46]. Ponadto stwierdzono, że wraz z wiekiem spada poziom ekspresji receptorów D1 (prążkowie, kora czołowa), D2 (kora czołowa, hipokamp, ciało migdałowe, wzgórze) oraz aktywność transportera DAT (prążkowie) [47]. Poza współistniejącymi schorzeniami i czynnikami środowiskowymi szczególnie wpływ na to mają czynniki genetyczne [48]. Liczne ośrodki badawcze próbują zidentyfikować polimorfizm w genach kodujących składowe układu dopaminergicznego, istotne w regulacji funkcji poznawczych i procesów motywacyjnych. Metaanalizy sugerują, że polimorfizm genu BDNF (substytucja waliny do metioniny w pozycji 66) może zaburzać funkcje hipokampu, powodować zmniejszenie jego objętości i spadek funkcji kognitywnych. Polimorfizm dotyczący genu enzymu katecholo-O-metylotransferazy, COMT (substytucja waliny do metioniny w pozycji 158), może zmniejszać aktywność tego enzymu, spowalniać proces degradacji dopaminy i innych katecholamin. Wykazano, że osoby posiadające ten wariant genu COMT osiągają nieco wyższe wyniki testów zdolności poznawczych [49].

Modyfikacje epigenetyczne w układzie dopaminergicznym

Badania molekularne wskazują, że czynniki aktywowane pod wpływem środowiska (epigenetyczne) związane z mechanizmami zmiany ekspresji genów mogą być przyczyną występowania różnic międzyosobniczych w reakcji na stres, podatności na rozwój zaburzeń psychicznych czy podatności na rozwój uzależnienia [50, 51]. Mecha-

nizmy epigenetyczne mogą dotyczyć metylacji DNA, modyfikacji potranslacyjnych histonów czy działania niekodującego RNA (miRNA). Zmiany wywołane czynnikami epigenetycznymi mogą powodować kolejne trwałe zmiany, mające konsekwencje w późniejszym życiu osobniczym, a także mogą się objawiać w następnych pokoleniach. W modelu izolacji szczurzych osesków od matek i procedurze długotrwałego, nieprzewidywalnego stresu wykazano, że w mechanizmie odpowiedzi na stres, który prowadzi do zaburzeń depresyjnych, biorą udział specyficzne miRNA. Czynniki stresowe w okresie neonatalnym powodował wzrost ekspresji mRNA receptora D2 i spadek miRNA-9 w prążkowiu, natomiast w okresie dorosłości nasilał ekspresję mRNA i poziom białka receptora D2, a także powodował spadek ekspresji miRNA-9 w NAC. Zaobserwowane zmiany korelowały z nasileniem zachowań depresyjnych (spadek aktywności w teście Porsolta, zmniejszenie preferencji sacharozy) [52].

Wykazano także, że podawanie kokainy powodowało wzrost poziomu acetylowanych histonów H3 i H4 w NAC [50]. Badania dowodzą, że krótkotrwały wzrost acetylacji histonów w NAC koreluje z nasileniem odpowiedzi behawioralnej na substancje psychoaktywne. Jednak długotrwała acetylacja histonów hamuje efekt kokainy i może prowadzić do utrwalenia zmian epigenetycznych, aktywując procesy metylacji, m.in. metylację histonu H3 [53]. Badanie czynników epigenetycznych w strukturach układu nagrody stanowi aktualny kierunek badań w celu oceny podatności na stres i predyspozycji do uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Podsumowując, możemy stwierdzić, że neurobiologiczne podstawy indywidualnych różnic w odpowiedzi na stres i substancje psychoaktywne są obecnie w centrum zainteresowań wielu badań i wkrótce mogą doprowadzić do wstępnych prób indywidualizacji terapii (np. wybór leków o odpowiednim profilu farmakologicznym, w zależności od reaktywności pacjenta na stresujące sytuacje). Możliwe jest także stosowanie leków hamujących np. metylację histonów spowodowaną przez czynniki środowiskowe lub środki psychoaktywne.

Piśmiennictwo

1. Vetulani J. *Uzależnienia lekowe: mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii*. Alkoholizm i Narkomania 2001; 14(1): 13–58.
2. Ungless MA, Argilli E, Bonci A. *Effects of stress and aversion on dopamine neurons: Implications for addiction*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2010; 35(2): 151–156.
3. Nestler EJ. *Molecular neurobiology of addiction*. Am. J. Addict. 2001; 10(3): 201–217.
4. Moal ML. *Individual vulnerabilities relative for potential pathological conditions*. Brain Res. 2016; 1645: 65–67.
5. Hill MN, Hellems KGC, Verma P, Gorzalka BB, Weinberg J. *Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2012; 36(9): 2085–2117.
6. Campos AC, Fogaça MV, Aguiar DC, Guimarães FS. *Animal models of anxiety disorders and stress*. Rev. Bras. Psiquiatr. 2013; 35(Suppl. 2): S101–111.
7. Longstaff A. *Neurobiologia*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2012.

8. Zawilska JB, Dziedzicka-Wasylewska M. *Receptory dopaminowe*. W: Nowak JZ, Zawilska JB red. *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2004. S. 274–303.
9. Xing B, Li Y-C, Gao W-J. *Norepinephrine versus Dopamine and their Interaction in Modulating Synaptic Function in the Prefrontal Cortex*. *Brain Res*. 2016; 1641(Pt B): 217–233.
10. Creed MC, Ntamati NR, Tan KR. *VTA GABA neurons modulate specific learning behaviors through the control of dopamine and cholinergic systems*. *Front. Behav. Neurosci*. 2014; 8: 8.
11. Jaworski JN, Vicentic A, Hunter RG, Kimmel HL, Kuhar MJ. *CART peptides are modulators of mesolimbic dopamine and psychostimulants*. *Life Sci*. 2003; 73(6): 741–747.
12. Hubert GW, Jones DC, Moffett MC, Rogge G, Kuhar MJ. *CART peptides as modulators of dopamine and psychostimulants and interactions with the mesolimbic dopaminergic system*. *Biochem. Pharmacol*. 2008; 75(1): 57–62.
13. Tuinstra T, Cools AR. *High and low responders to novelty: Effects of adrenergic agents on the regulation of accumbal dopamine under challenged and non-challenged conditions*. *Neuroscience* 2000; 99(1): 55–64.
14. Verheij MMM, Cools AR. *Mesolimbic alpha-, but not beta-adrenoceptors control the accumbal release of dopamine that is derived from reserpine-sensitive storage vesicles*. *Neuroscience* 2009; 162(4): 1163–1173.
15. Schramm-Sapyta NL, Cauley MC, Stangl DK, Glowacz S, Stepp KA, Levin ED i wsp. *Role of individual and developmental differences in voluntary cocaine intake in rats*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2011; 215(3): 493–504.
16. Hooks SM, Colvin AC, Juncos JL, Justice JB. *Individual differences in basal and cocaine-stimulated extracellular dopamine in the nucleus accumbens using quantitative microdialysis*. *Brain Res*. 1992; 587: 306–312.
17. Taracha E, Kaniuga E, Wyszogrodzka E, Płaźnik A, Stefański R, Chrapusta SJ. *Poor sensitization of 50-kHz vocalization response to amphetamine predicts rat susceptibility to self-administration of the drug*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2016; 233: 2827–2840.
18. Wintink AJ, Brudzynski SM. *The related roles of dopamine and glutamate in the initiation of 50-kHz ultrasonic calls in adult rats*. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2001; 70(2–3): 317–323.
19. Kaniuga E, Taracha E, Stępień T, Wierzbą-Bobrowicz T, Płaźnik A, Chrapusta SJ. *Rats showing low and high sensitization of frequency-modulated 50-kHz vocalization response to amphetamine differ in amphetamine-induced brain Fos expression*. *Brain Res*. 2016; 1648(Pt A): 356–364.
20. Lehner M, Taracha E, Skórzewska A, Turzyńska D, Sobolewska A, Maciejak P i wsp. *Expression of c-Fos and CRF in the brains of rats differing in the strength of a fear response*. *Behav. Brain Res*. 2008; 188(1): 154–167.
21. Wisłowska-Stanek A, Lehner M, Skórzewska A, Krzaścik P, Maciejak P, Szyndler J i wsp. *Changes in the brain expression of alpha-2 subunits of the GABA-A receptor after chronic restraint stress in low – and high-anxiety rats*. *Behav. Brain Res*. 2013; 253: 337–345.
22. Lehner M, Wisłowska-Stanek A, Skórzewska A, Płaźnik A. *Chronic restraint increases apoptosis in the hippocampus of rats with high responsiveness to fear stimuli*. *Neurosci. Lett*. 2015; 586: 55–59.
23. Lehner MH, Taracha E, Kaniuga E, Wisłowska-Stanek A, Wróbel J, Sobolewska A i wsp. *High-anxiety rats are less sensitive to the rewarding affects of amphetamine on 50kHz USV*. *Behav. Brain Res*. 2014; 275: 234–242.
24. Lehner MH, Taracha E, Kaniuga E, Wisłowska-Stanek A, Gryz M, Sobolewska A i wsp. *Low-anxiety rats are more sensitive to amphetamine in comparison to high-anxiety rats*. *J. Psychopharmacol*. 2017; 31(1): 115–126.

25. Nusslock R, Alloy LB. *Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective*. J. Affect. Disord. 2017; 216: 3–16.
26. Murawiec S, Jakima S. *Bupropion – skuteczny lek przeciwdepresyjny o korzystnym profilu działania w sferze seksualnej*. Seksuologia Polska 2007; 5(2): 83–88.
27. Li SX-M, Perry KW, Wong DT. *Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats*. Neuropharmacology 2002; 42(2): 181–190.
28. Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. *Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): Evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1980; 215(1): 127–134.
29. Krishnan V, Nestler EJ. *The molecular neurobiology of depression*. Nature 2008; 455(7215): 894–902.
30. Rybakowski J. *The effect of psychotropic drugs on neuronal plasticity*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2005; 2: 143–153.
31. Pizarro JM, Lumley LA, Medina W, Robison CL, Chang WE, Alagappan A i wsp. *Acute social defeat reduces neurotrophin expression in brain cortical and subcortical areas in mice*. Brain Res. 2004; 1025(1–2): 10–20.
32. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. *Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants*. Nat. Med. 2016; 22(3): 238–249.
33. Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. *Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication*. Life Sci. 1995; 57(5): 411–441.
34. Porrino LJ, Ritz MC, Goodman NL, Sharpe LG, Kuhar MJ, Goldberg SR. *Differential effects of the pharmacological manipulation of serotonin systems on cocaine and amphetamine self-administration in rats*. Life Sci. 1989; 45(17): 1529–1535.
35. Matsumoto M, Togashi H, Mori K, Ueno K, Miyamoto A, Yoshioka M. *Characterization of endogenous serotonin-mediated regulation of dopamine release in the rat prefrontal cortex*. Eur. J. Pharmacol. 1999; 383(1): 39–48.
36. Muschamp JW, Carlezon WA Jr. *Roles of nucleus accumbens CREB and dynorphin in dysregulation of motivation*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013; 3(2): a012005.
37. Pitchers KK, Balfour ME, Lehman MN, Richtand NM, Yu L, Coolen LM. *Neuroplasticity in the mesolimbic system induced by natural reward and subsequent reward abstinence*. Biol. Psychiatry 2010; 67(9): 872–879.
38. Robinson TE, Kolb B. *Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse*. Neuropharmacology 2004; 47(Suppl. 1): 33–46.
39. Nyberg F. *Structural plasticity of the brain to psychostimulant use*. Neuropharmacology 2014; 87: 115–124.
40. Guo ML, Xue B, Jin DZ, Mao LM, Wang JQ. *Dynamic downregulation of Nogo receptor expression in the rat forebrain by amphetamine*. Neurochem. Int. 2013; 63(3): 195–200.
41. Siciliano CA, Calipari ES, Ferris MJ, Jones SR. *Adaptations of presynaptic dopamine terminals induced by psychostimulant self-administration*. ACS Chem. Neurosci. 2015; 6(1): 27–36.
42. Uslaner J, Badiani A, Day HEW, Watson SJ, Akil H, Robinson TE. *Environmental context modulates the ability of cocaine and amphetamine to induce c-fos mRNA expression in the neocortex, caudate nucleus, and nucleus accumbens*. Brain Res. 2001; 920(1–2): 106–116.

43. Kleijn J, Wiskerke J, Cremers TIFH, Schoffelmeer ANM, Westerink BHC, Pattij T. *Effects of amphetamine on dopamine release in the rat nucleus accumbens shell region depend on cannabinoid CB1 receptor activation.* Neurochem. Int. 2012; 60(8): 791–798.
44. Guarraci FA, Bolton JL. "Sexy stimulants": *The interaction between psychomotor stimulants and sexual behavior in the female brain.* Pharmacol. Biochem. Behav. 2014; 121: 53–61.
45. Becker JB. *Direct effect of 17 beta-estradiol on striatum: Sex differences in dopamine release.* Synapse 1990; 5(2): 157–164.
46. Berry AS, Shah VD, Baker SL, Vogel JW, O'Neil JP, Janabi M i wsp. *Aging Affects Dopaminergic Neural Mechanisms of Cognitive Flexibility.* J. Neurosci. 2016; 36(50): 12559–12569.
47. Bäckman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li S-C, Farde L. *The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: Current status and future prospects.* Neurosci. Biobehav. Rev. 2006; 30(6): 791–807.
48. Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O. *Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies.* Ageing Res. Rev. 2015; 24(Pt B): 232–262.
49. Harris SE, Deary IJ. *The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people.* Trends Cogn. Sci. 2011; 15(9): 388–394.
50. Nestler EJ. *Epigenetic mechanisms of drug addiction.* Neuropharmacology 2014; 76(Pt B): 259–268.
51. Carrick WT, Burks B, Cairns MJ, Kocerha J. *Noncoding RNA Regulation of Dopamine Signaling in Diseases of the Central Nervous System.* Front. Mol. Biosci. 2016; 3: 69.
52. Zhang Y, Wang Y, Wang L, Bai M, Zhang X, Zhu X. *Dopamine Receptor D2 and Associated microRNAs Are Involved in Stress Susceptibility and Resistance to Escitalopram Treatment.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015; 18(8): 1–10.
53. Kennedy PJ, Feng J, Robison AJ, Maze I, Badimon A, Mouzon E i wsp. *Class I HDAC inhibition blocks cocaine-induced plasticity by targeted changes in histone methylation.* Nat. Neurosci. 2013; 16(4): 434–440.

Adres: Marek Gryz
Zakład Neurochemii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: mgryz@ipin.edu.pl

Otrzymano: 6.07.2017
Zrecenzowano: 3.10.2017
Otrzymano po poprawie: 30.10.2017
Przyjęto do druku: 17.11.2017