

Neuropeptidek szerepe a jutalmazásban, az addikcióban és a memóriafolyamatokban

Mouse Party



The image shows a video player interface for a video titled "Mouse Party". The title is displayed in large, white, bold letters at the top. Below the title is a dark blue background with a large, glowing purple and pink circular light effect. In the foreground, several stylized, dark-colored mice are depicted in various poses, some appearing to be dancing or socializing. At the bottom of the video frame, there is a light blue banner with white text that reads: "Take a look inside the brains of mice on drugs! Every drug of abuse has its own unique molecular mechanism. You'll learn how these various drugs disrupt the synapse to make the user feel 'high'." To the right of the text is a white play button icon and the word "PLAY" in white capital letters. At the very bottom left of the video frame, there is a small copyright notice: "© 2006 Genetic Science Learning Center, University of Utah".

Mouse Party

Take a look inside the brains of mice on drugs! Every drug of abuse has its own unique molecular mechanism. You'll learn how these various drugs disrupt the synapse to make the user feel "high".

PLAY

© 2006 Genetic Science Learning Center, University of Utah

<http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/drugs/mouse.html>

Drogfüggőség

*DSM IV. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
alapján*

1. Hozzászokás:

- növekvő mennyiség fogyasztása a kívánt hatás eléréséhez
- ugyanazon szer lényegesen csökkenő hatása folyamatos szedés esetén

2. Elvonási tünetek:

- a drogra jellemző elvonási tünetek jelentkezése (→ negatív érzelmi állapot kialakulása - diszfória, szorongás, irritabilitás)
- a drog fogyasztása az elvonási tünetek megszüntetését célozza

3. A drogot nagyobb mennyiségben, vagy hosszabb ideig szedik, mint tervezték (→ kontrollvesztés)

4. A paciens vágyik, sőt sikertelen kísérleteket tesz a leszokásra

5. Sok időt és fáradságot fordít a drog megszerzésére, használatára (→ kényszeresség)

6. Fontos társadalmi, foglalkozási kötelességek elhanyagolása

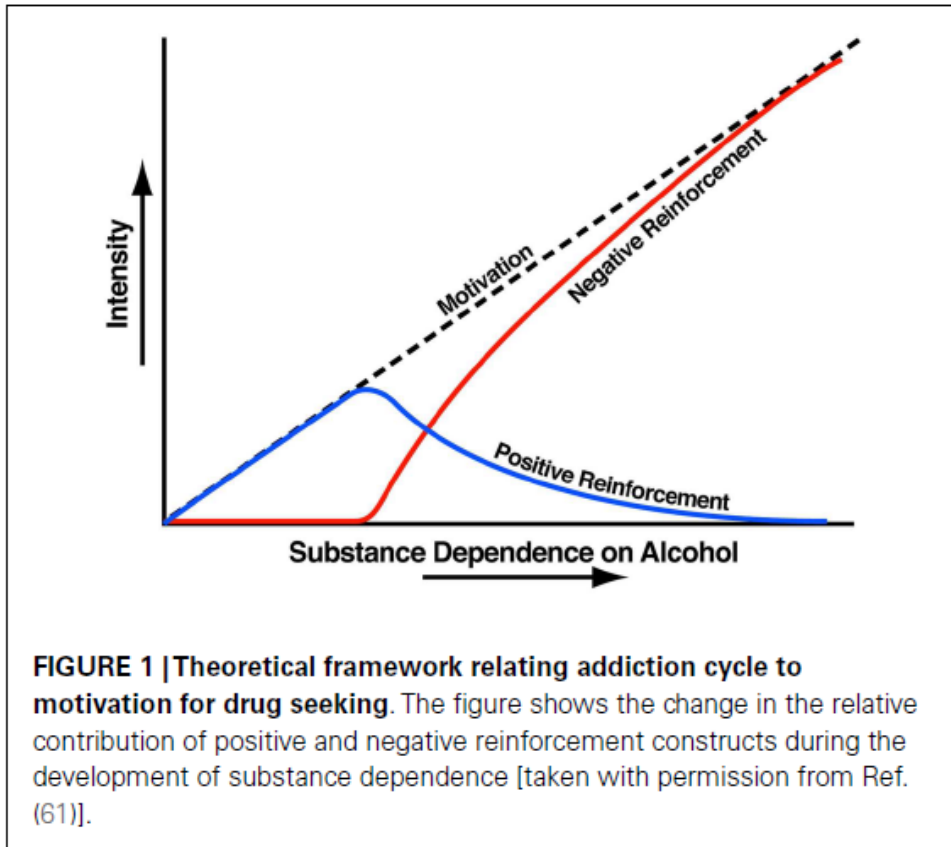
7. A drog folyamatos használata annak a tudatában is, hogy az állandó vagy visszatérő fizikai, pszichológiai károsodáshoz vezet

A droggal való visszaélés, drogbetegség

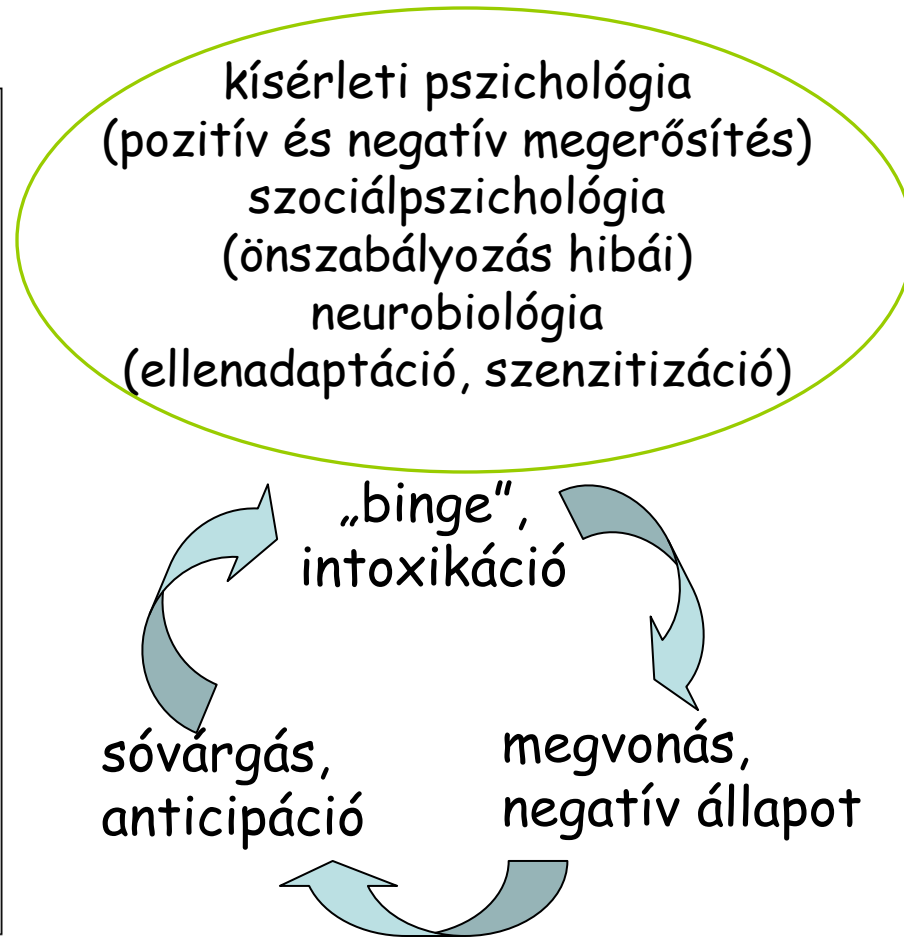
(Egynek vagy többnek teljesülése 12 hónapos periódusban)

1. Ismételt drogfogyasztás: fontos kötelességek elmulasztása (iskolában, munkában, otthon)
2. Drog fogyasztása olyan helyzetben is, amikor az különösen veszélyes (autóvezetés közben, gép melletti munka)
3. Sorozatos törvénybe ütköző cselekmények
4. Folyamatos drogszedés annak ellenére, hogy az állandó vagy visszatérő társadalmi, magánéleti összeütközéshez vezet (verekedés, veszekedés)

Addikciós kör



Front Psychiatry. 2013 Aug 1;4:72.



Solomon „opponent process” elmélete a motivációra

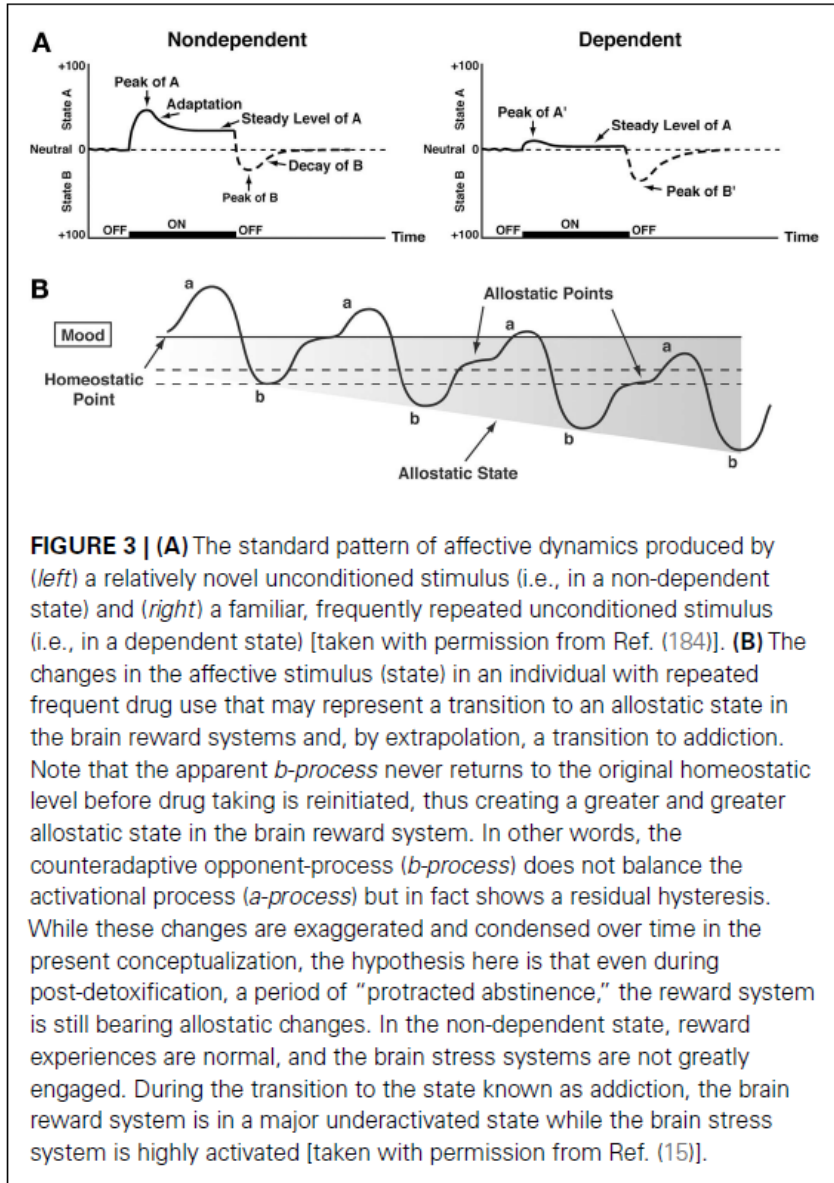
Richard Solomon, 1980

- miután egy hedonikus-affektív-érzelmi állapot kialakult, a CNS automatikusan módosítja úgy, hogy az állapot intenzitása csökkenjen
- két folyamat: „a” és „b”
- „a” folyamat:
 - ✓ affektív-hedonikus habituáció (vagy tolerancia)
 - ✓ azonnal jelentkezik az adekvát (pozitív megerősítő) inger (drog prezentációja) után, erősen korrelál annak intenzitásával, minőségével, időtartamával
- „b” folyamat: affektív-hedonikus megvonás (absztinencia)
 - az „a” folyamat befejeződése után
 - lassan épül fel, felvesz egy maximumot és lassan cseng le
 - egyre erősebbé válik, ahogy egyre több (drog)expozíció történik

Az elmélet neurobiológiai adaptációja

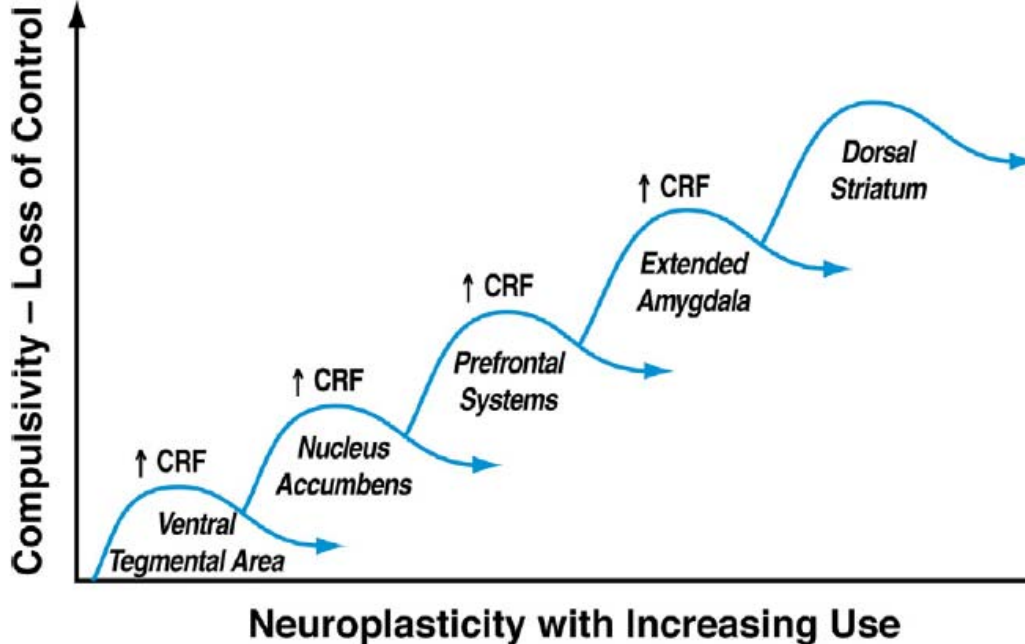
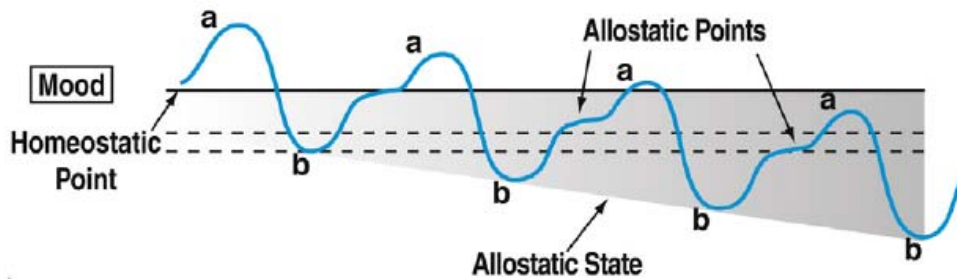
- az „a” folyamat a jutalmazó rendszerek aktivációjakor jelentkezik, a „b” folyamatot a stresszrendszerek aktivációja váltja ki
- a két folyamat mint pozitív és negatív megerősítés jelenik meg az egyén szintjén
- negatív megerősítés: a negatív érzelmi állapot (elvonási tünetek) megszűnése növeli a válasz valószínűségét
- a két folyamat kölcsönhatása allosztatikusan szabályozott és ez „hajtja” az addikciós ciklust

Allosztázis



- „stabilitás a folyamatos változás közben”
- a szabályozórendszer elemei kónikusan elállítottak a normál (homeosztatis) értékekről
- feed-forward mechanizmusok (↔ homeosztázis: negatív visszacsatolás)
- szükségletek folyamatos felülvizsgálata → minden paraméter folyamatos újraállítása → újabb és újabb beállítási pontok → közeledés a „sötét oldal” felé

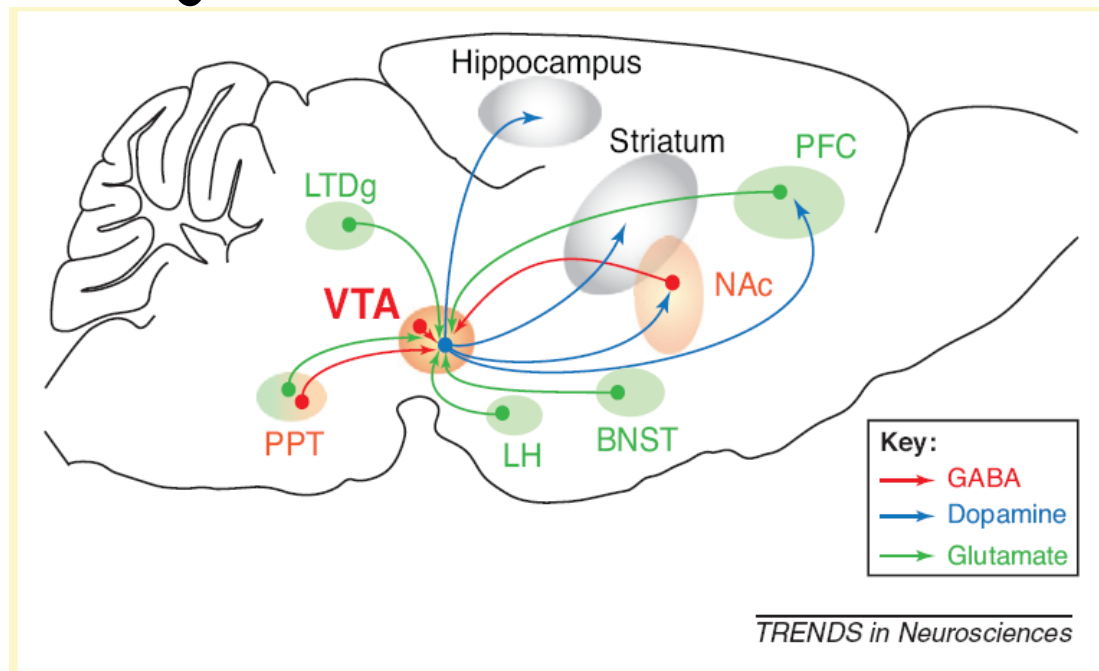
Allostázis értelmezése az opponent process teória alapján



Front Neuroendocrinol. 2014 Apr;35(2):234-244.

- „a” folyamat: a kedélyállapot pozitív eltolódása
- „b” állapot: a kedélyállapot következményes „süllyedése”
- ismételt drogbevitel: „a” egyre kevésbé pozitív, míg „b” egyre inkább negatívabb → „set point” egyre negatívabb szinten → drogmentes állapotban egyre távolabb kerül a „naiv” módon drogmentes állapot szintje → **egyre súlyosabb diszfória az egymást követő absztinens periódusokban**
- kontrollvesztés a fogyasztás felett, kényszeres drokkeresés: CRF rendszerek szukcesszív aktivációja
- motoros rendszerek aktivációja (striatum): elkezd menni a drog után („végső közös út”)

Hol lakik az élvezet? - az agyi jutalmazó rendszer



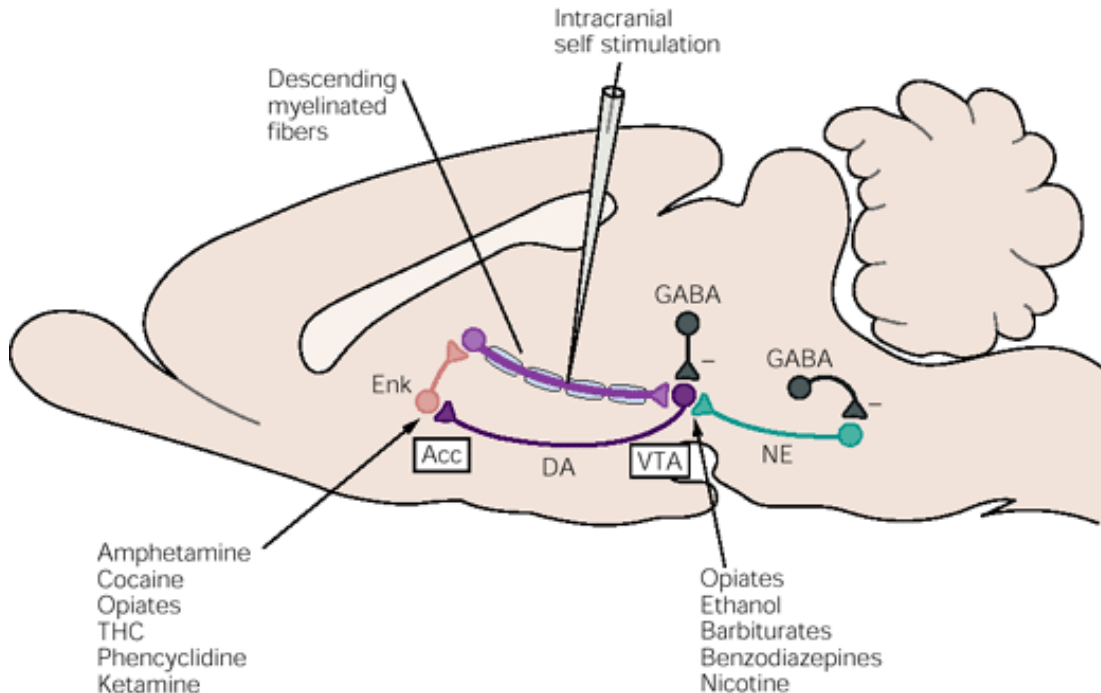
Trends Neurosci. 2011 Apr;34(4):188-97.

mezolimbikus dopaminerg pálya

- ❖ dopaminerg sejtek a középagyban a ventralis tegmentális areában (VTA), ezek DA-t szabadítanak fel a nucleus accumbensben (NAc), a prefrontális kéregben (PFC), a striatumban és a hippocampusban
- ❖ minden addiktív drog (legyen az legális vagy illegális) növeli a DA-felszabadulást azokon a területeken, ahova a VTA vetül

A jutalmazó rendszer felfedezése

- Olds és Milner (1954): öningerléses kísérletek
- **mediális előagyi köteg**: ascendens/descendens rostok a VTA és ventralis előagyi struktúrák (tuberculum olfactorium, septum, NAc) között
- nem csak a monoaminerg pályák lényegesek
- a DA szerepe indirektebb lehet: a mezolimbikus pálya DAja kapcsolhatja össze az adott környezetben az ingert és annak ösztönző sajátosságát → így váltja ki illetve fenntartja a célorientált viselkedést illetve az általános aktivációt
- drog akut adagolása: öningerlés küszöbe csökken (→ fokozott jutalmazás)
- folyamatos drogbeadás: öningerlés küszöbe nő (→ csökkent jutalmazás)



Brain-reward circuitry in the rat. Intracranial self-stimulation may act directly on descending myelinated fibers. Suspected sites of drug actions are shown in boxes. Acc = nucleus accumbens; DA = dopaminergic fibers; Enk = enkephalin and other opioid-containing neurons; GABA = GABA-ergic inhibitory interneurons; LC = locus ceruleus; NE = norepinephrine-containing fibers; THC = tetrahydrocannabinol; VTA = ventral tegmental area.

A jutalmazó rendszer

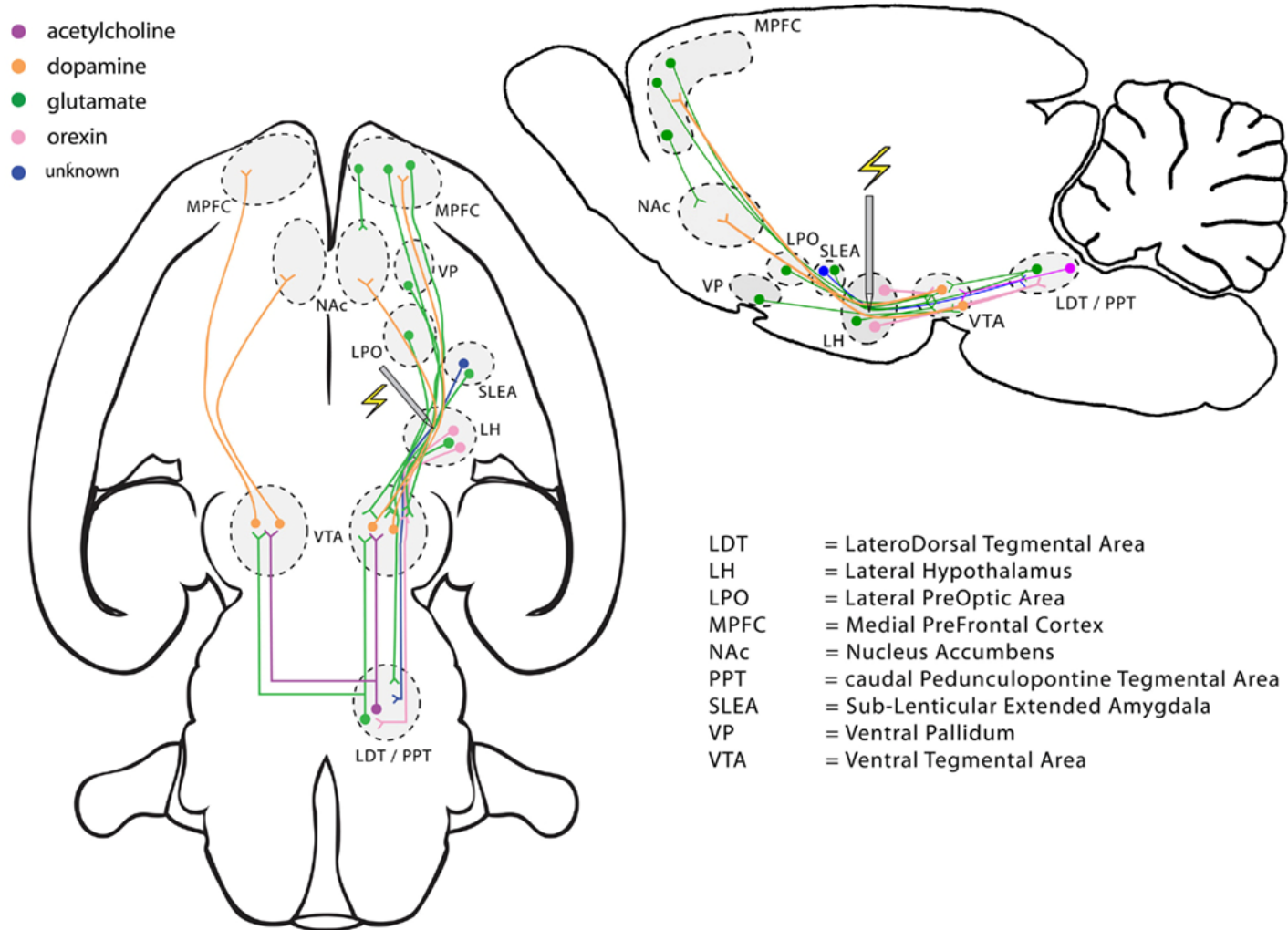


Figure 6. Selected descending pathways coursing through a lateral hypothalamic region of the medial forebrain bundle, where electrical stimulation is powerfully rewarding, and some associated neural circuitry. The lefthand view is in the horizontal plane and the righthand view in the sagittal plane.

Anti-jutalmazó (stressz) rendszerek: CRF

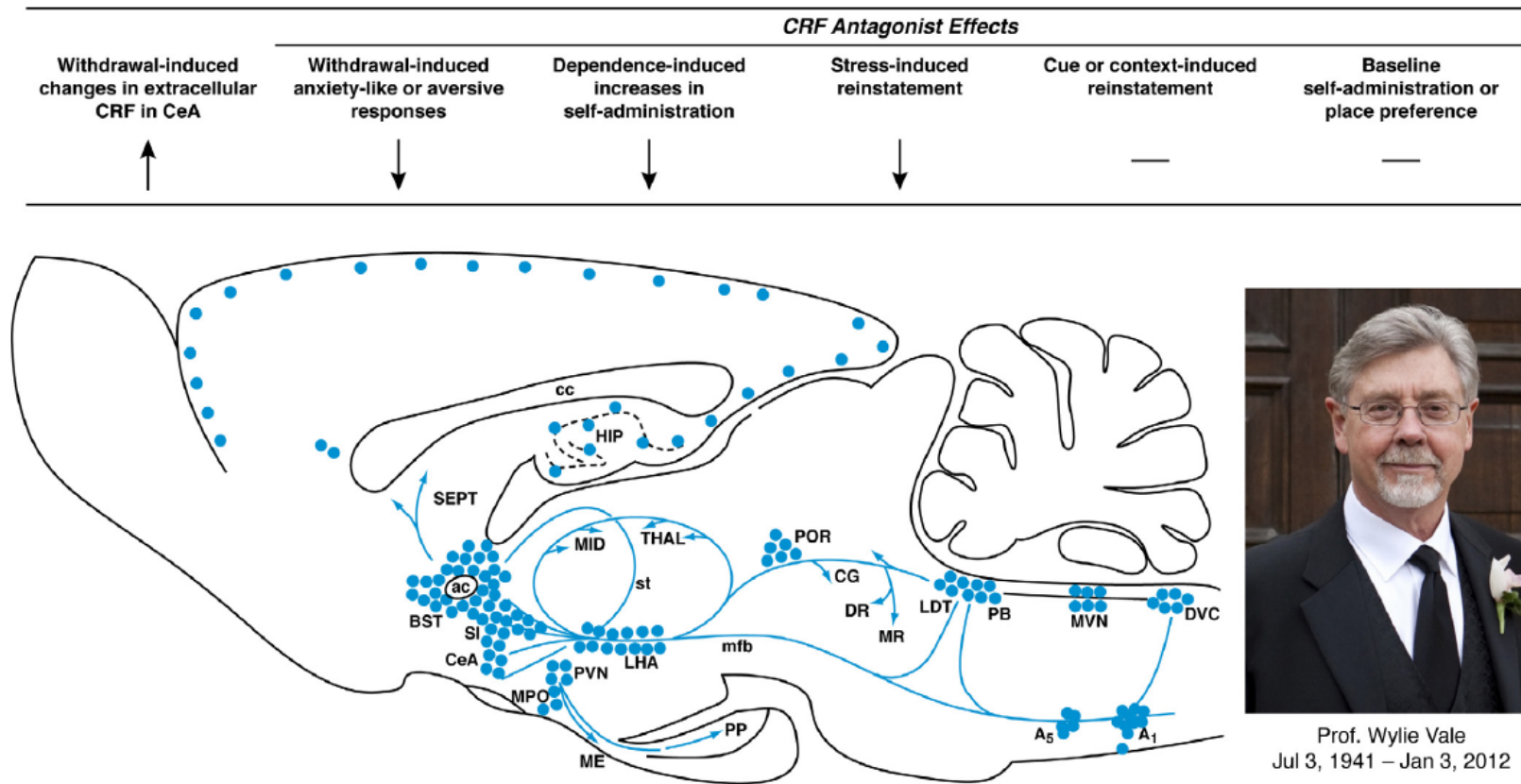
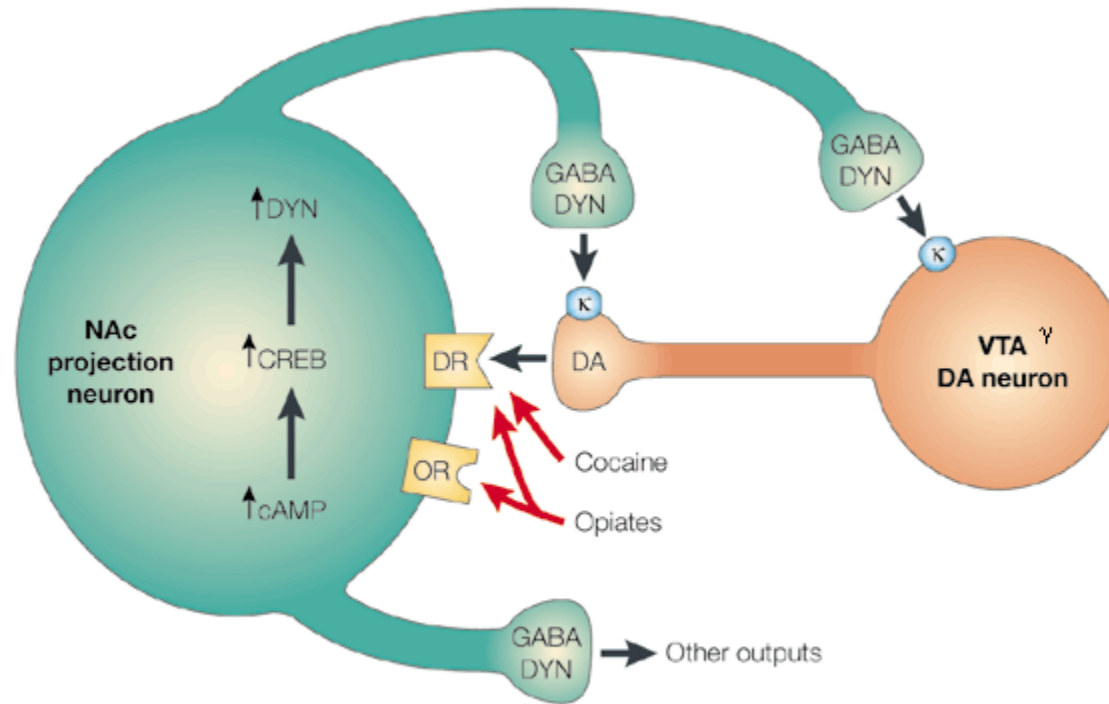


Fig. 1. Brain CRF mediates the facilitation of compulsive-like drug use. As shown in the sagittal brain schematic, corticotropin-releasing factor (CRF), first isolated by Professor Wylie Vale (photo), is expressed in neuronal cell bodies (filled circles) and projections (blue arrows) that subserve behavioral, autonomic and neuroendocrine responses to stress. As summarized from left-to-right by the arrows, CRF systems play an integral role in regulating the intersection between drug self-administration and stress systems. For example, drug or alcohol withdrawal elevates CRF activity in the central extended amygdala, including the central nucleus of the amygdala (CeA), leading to a negative emotional state that motivates resumption of and maintenance of drug-taking. Pharmacological studies with CRF antagonists show that increased CRF–CRF₁ system activation underlies several withdrawal-induced behavioral phenotypes, including anxiety-like behavior, aversion, and elevated drug self-administration. CRF₁ antagonists also reduce the effect of acute stressors on drug-related behaviors, including stress-induced reinstatement. In contrast, CRF₁ antagonists do not alter non-stress mechanisms that reinstate drug-seeking, such as drug primes, cues or contexts, reflecting the distinct neuroanatomical substrates of relapse behavior. Blockade of CRF–CRF₁ systems does not have intrinsic rewarding (or aversive) properties in place conditioning models and has little effect on baseline intake in nondependent individuals.

Anti-jutalmazó (stressz) rendszerek: dinorfin



Nature Reviews | **Neuroscience**

The figure shows a dopamine (DA) neuron of the ventral tegmental area (VTA) innervating a class of GABA (-aminobutyric acid) projection neuron from the nucleus accumbens (NAc) that expresses dynorphin (DYN). Dynorphin constitutes a negative feedback mechanism in this circuit: dynorphin, released from terminals of the NAc neurons, acts on κ -opioid receptors (κ) located on nerve terminals and cell bodies of the DA neurons to inhibit their functioning. Chronic exposure to cocaine or opiates upregulates the activity of this negative feedback loop through upregulation of the cAMP pathway, activation of CREB and induction of dynorphin.

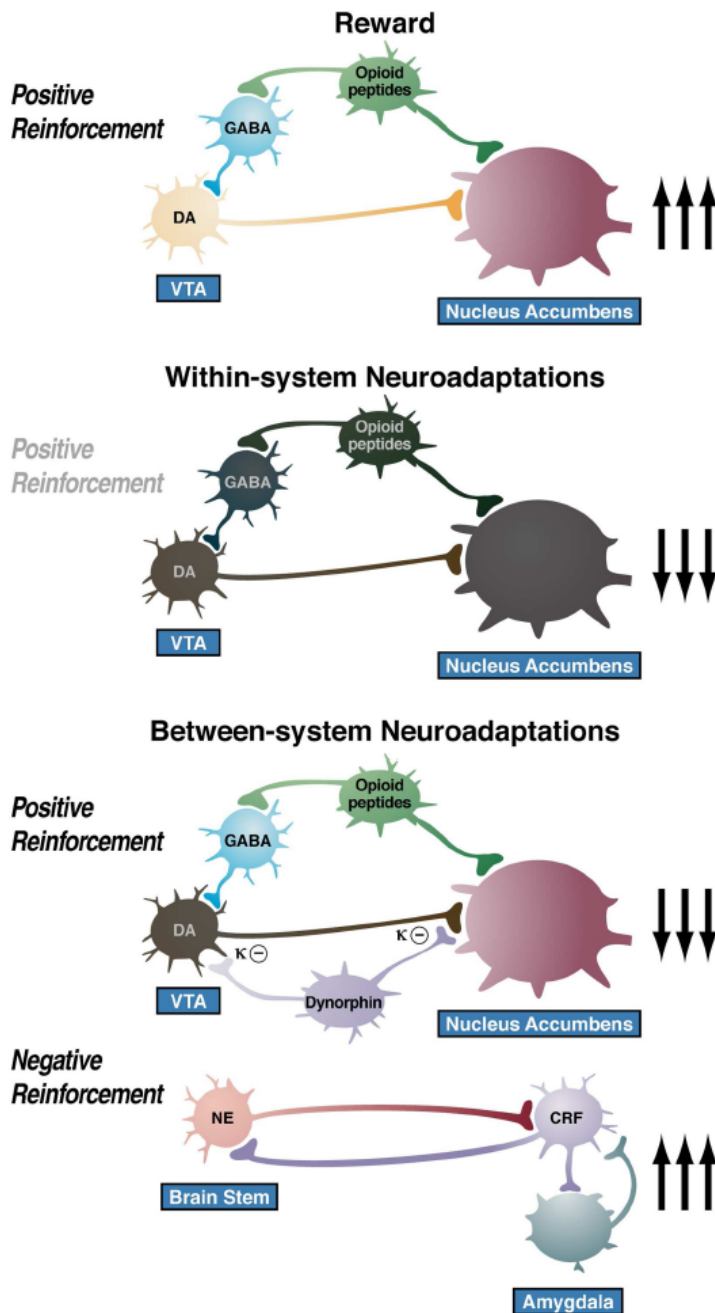
Nature Reviews Neuroscience 2, 119-128 (2001)

Út a belső sötétségbe

FIGURE 9 | Diagram of the hypothetical “within-system” and “between-system” changes that lead to the “darkness within.” (Top)

Circuitry for drug reward with major contributions from mesolimbic dopamine and opioid peptides that converge on the nucleus accumbens. During the *binge/intoxication* stage of the addiction cycle, the reward circuitry is excessively engaged, Middle. Such excessive activation of the reward system triggers “within-system” neurobiological adaptations during the *withdrawal/negative affect* stage, including activation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cAMP response element-binding protein (CREB), downregulation of dopamine D₂ receptors, and decreased firing of ventral tegmental area (VTA) dopaminergic neurons, Bottom. As dependence progresses and the *withdrawal/negative affect* stage is repeated, two major “between-system” neuroadaptations occur. One is activation of dynorphin feedback that further decreases dopaminergic activity. The other is recruitment of extrahypothalamic norepinephrine (NE)-corticotropin-releasing factor (CRF) systems in the extended amygdala. Facilitation of the brain stress system in the prefrontal cortex is hypothesized to exacerbate the between-system neuroadaptations while contributing to the persistence of the dark side into the *preoccupation/anticipation* stage of the addiction cycle [taken with permission from Ref. (191)].

- medialis prefrontalis kéreg (mPFC) hipofunkció „elszabadult” drogfogyasztásnál illetve absztinenciánál: GABA és CRF neuronok aktivációja → munkamemória zavarai, ezzel párhuzamosan CeA túlaktiváció
- mPFC és CeA zavara együtt: motivált viselkedések szabályozása elromlik → kényszeres drogfogyasztás
- mPFC denzitása csökken, hónapokig fennmarad absztinencia esetén is



Az amygdala anatómiája és kapcsolatai

H.-C. Pape et al. / *Neuropharmacology* 58 (2010) 29–34

31

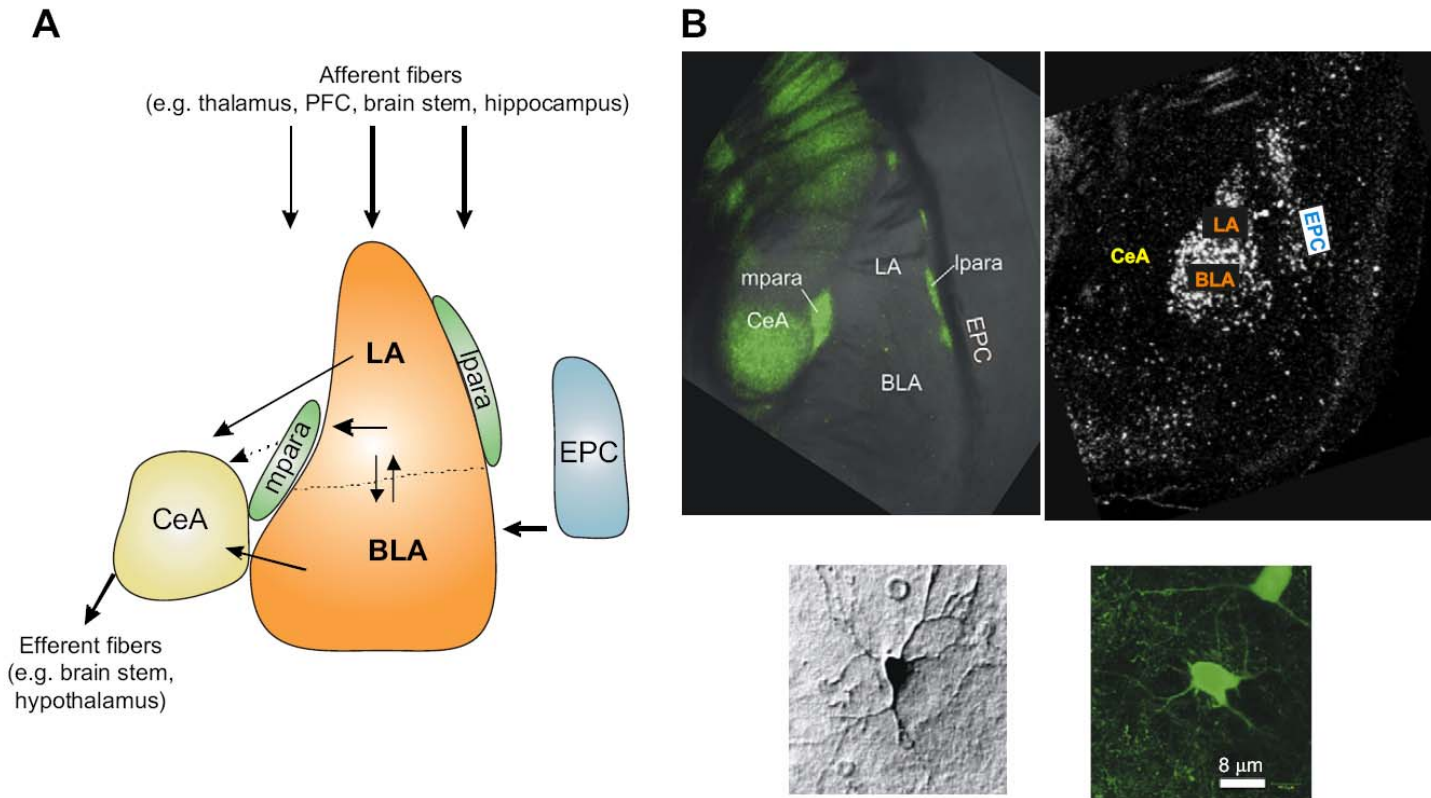


Fig. 2. Functional and cellular organization of major nuclei of the mouse amygdala. **A**) Functional organization of the lateral amygdala (LA), the basolateral amygdala (BLA), and the central amygdala (CeA). LA, BLA and the basomedial nucleus form the basolateral complex. Lateral and medial to the basolateral complex, clusters of inhibitory interneurons form the intercalated or paracapsular cell masses (lpara, mpara). The LA receives afferent inputs from various brain regions (e.g. thalamus, prefrontal cortex (PFC), brain stem, and hippocampus) and is axonally connected to BLA and CeA. A sub-population of LA neurons innervates mpara interneurons, which in turn are connected to CeA by inhibitory synapses. The BLA receives information from the LA, the endopiriform cortex (EPC) and other brain regions, and projects to LA and CeA. The CeA represents a main output station of the amygdala to the brain stem and hypothalamus. **B**) Identification of GABAergic neurons and NPS-receptors in the mouse amygdala. In amygdala slices of transgene GAD67-GFP mice (Tamamaki et al., 2003), GABAergic neurons can be identified in lpara, mpara and CeA by their expression of a GAD67-GFP fusion-protein (upper left panel; GAD67: glutamic acid decarboxylase, 67 kDa; GFP: green fluorescent protein). Higher magnification exemplifies the morphology of a GAD-negative projection neuron (lower panel, left; stained with biocytin) and a GAD-GFP positive GABAergic interneuron (lower panel, right). Detection of NPS-receptor mRNA through *in situ* hybridization in LA and EPC (upper right panel).

Az amygdala anatómiája és kapcsolatai

Bazolaterális amigdala-komplex

- laterális mag (LA)
 - LA bemenetek
 - thalamus
 - prefrontális kéreg (PFC)
 - agytörzs
 - hippocampus
- bazolaterális mag (BLA)
- bazomediális mag (BMA)

Centrális amigdala

- CeA adja a fő kimenetet az agytörzshöz és a hipotalamuszhoz

Amygdala és „extended” amygdala

Centrális amygdala (CeA)

- mediális és laterális rész (CeM és CeL)
- CeM és CeL-ben egyaránt GABAerg projekciós neuronok és interneuronok
- információáramlás iránya laterális → mediális
 - ❖ LA és BLA a centrálisra vetül
 - ❖ CeA-n belül is CeL → CeM
- **CeM-ből indul a fő kimenet, amely különböző effektor régiókat gátol (hypothalamus, agytörzs stb.) → megvalósítja a félelemmel/szorongással kapcsolatos magatartási/autonóm/motoros stb. változásokat**

„Extended amygdala”

- konceptuális makrostruktúra az előagy bazális részén
- integratív terület: arousal-stressz rendszerek és hedonikus-jutalmazó rendszerek összehangolása
- részei: **CeA**, **BNST** (bed nucleus of stria terminalis) és **NAc shell** (NAc külső része)
- sokféle neuropeptid, anxiogének és anxiolitikusak is
- CeL erősen vetül a BNST-re, CeA és BNST között reciprok kapcsolatok
- sok bemenet a limbikus rendszerből (BLA, hippocampus)
- kimenetek a ventralis pallidumhoz (motorika - „végső közös út”) és a laterális hipotalamuszhoz

Információfeldolgozás az amigdaloid komplexen belül

- principális sejtek serkentő projekciói és interneuronok
- GABAerg interneuronok populációi
 - I. lokális interneuronok (gátlás egy adott magon belül)
 - II. interkalált vagy parakapszuláris interneuronok (különböző magok határán)
 - a) laterális parakapszuláris interneuronok
 - LA/BLA határán
 - az amigdala bemeneteit kontrollálják
 - b) mediális parakapszuláris interneuronok
 - CeA közelében
 - kimenetet kontrollálják

Az alkoholfogyasztás a gátló transzmissziót befolyásolja az extended amygdala-ban

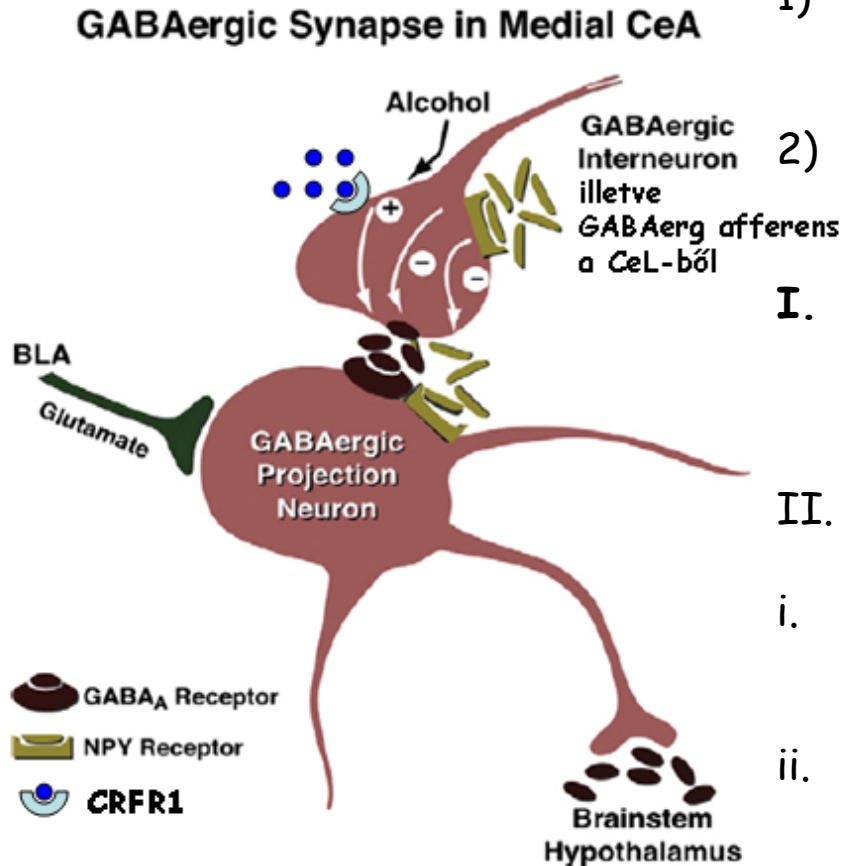
- akut alkoholfogyasztás: CeA-ban nő a GABAerg transzmisszió
- krónikus alkoholfogyasztás: GABA felszabadulás nő a CeA-ban, főleg preszinaptikus GABAerg terminálisokra irányuló hatásoktól
- NPY kivédi illetve visszafordítja az alkohol-kiváltotta fokozott GABAerg transzmissziót a CeA-ban

NPY és jutalmazás illetve alkoholizálás

- NPY beadás az NAc shell-be megnöveli az EC DA szintet
- krónikus drogfogyasztáskor (pl. kokain) lecsökken az NAc NPY tartalma
- NPY KO egér és Y1 receptor KO egér: sok alkoholt iszik és a nagy dózisú alkohol szedatív hatására nem érzékeny
- NPY túlexpresszió: keveset iszik, alkohol szedatív hatására érzékeny
- Y2 receptor KO egér: még kevesebbet iszik, mint a kontroll
- beltenyésztett alkoholista patkánytörzsek
 - alkohol-preferáló, nem-preferáló, kicsit ivó, nagyivó (>5 g/kg/nap)
 - **extended amygdala NPY mRNS tartalma összefügg azzal, hogy mennyit iszik az állat (ha sokat, kevés az NPY)**

NPY deficit az amigdalában (különösen a CeA-ban) →
magas szintű szorongás és alkoholfogyasztás

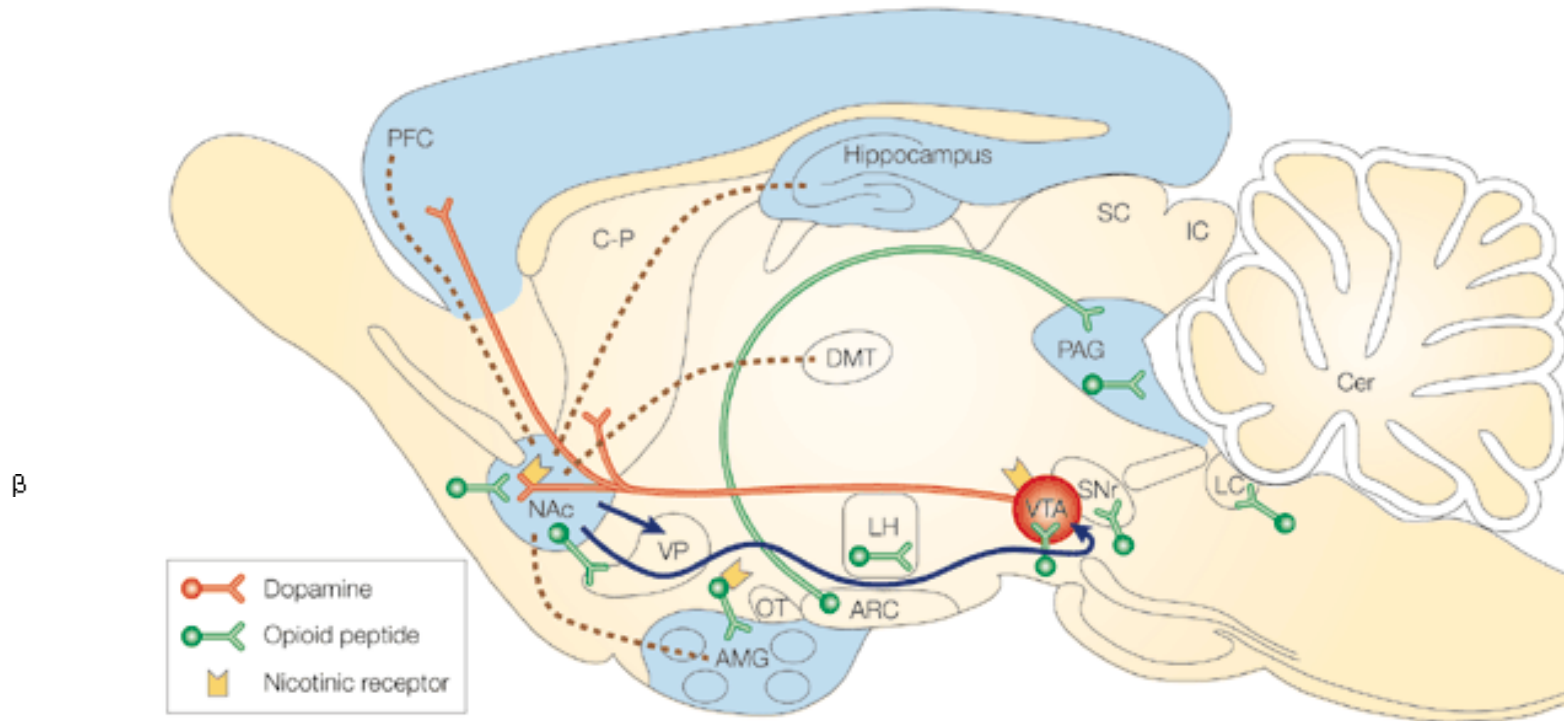
NPY, alkohol és GABAerg traszmisszió az extended amygdala-ban



N.W. Gilpin / *Neuropeptides* 46 (2012) 253–259

- 1) akut alkoholfogyasztás CRF receptoron keresztül (CRFR1) preszinaptikusan fokozza a GABA felszabadulást
- 2) CeM projekciós neuronja gátlódik, a célpontjai (agytörzs, hypothalamus) serkentődnek (diszinhibíció)
 - I. NPY Y2 receptoron keresztül csökkenti az alkohol-kiváltotta GABA felszabadulást (a folyamat függőség illetve rohamivás után erősebb)
 - II. CeM projekciós neuronjánál diszinhibíció, célpontjai gátlódnak
 - i. krónikus alkoholfogyasztás az egyes folyamatokat erősíti: erősebb GABAerg traszmisszió, nagyobb CRF és NPY hatás stb.
 - ii. egyéni különbség lehet abban, hogy milyen arányú az Y2 receptor auto/heteroreceptor funkciója
 - iii. a szorongás szintjét az Y2 autoreceptor funkció szabhatja meg, míg az alkoholivást a heteroreceptor funkció (így ez erősödhet a függőségbe való átmenetkor)

Opioid peptidek és alkohol tolerancia/függőség I.



Dotted lines indicate limbic afferents to the nucleus accumbens (NAc). Blue lines represent efferents from the NAc thought to be involved in drug reward. Red lines indicate projections of the mesolimbic dopamine system thought to be a critical substrate for drug reward. Dopamine neurons originate in the ventral tegmental area (VTA) and project to the NAc and other limbic structures, including the olfactory tubercle (OT), ventral domains of the caudate-putamen (C-P), the amygdala (AMG) and the prefrontal cortex (PFC). **Green indicates opioid-peptide-containing neurons, which are involved in opiate, ethanol and possibly nicotine reward. These opioid peptide systems include the local enkephalin circuits (short segments) and the hypothalamic midbrain - endorphin circuit (long segment).** Blue shading indicates the approximate distribution of GABA_A (γ-aminobutyric acid) receptor complexes that might contribute to ethanol reward. Yellow solid structures indicate nicotinic acetylcholine receptors hypothesized to be located on dopamine- and opioid-peptide-containing neurons. (ARC, arcuate nucleus; Cer, cerebellum; DMT, dorsomedial thalamus; IC, inferior colliculus; LC, locus coeruleus; LH, lateral hypothalamus; PAG, periaqueductal grey; SC, superior colliculus; SNr, substantia nigra pars reticulata; VP, ventral pallidum.) (Adapted from Ref. 1.)

Nature Reviews Neuroscience 2, 119-128 (2001)

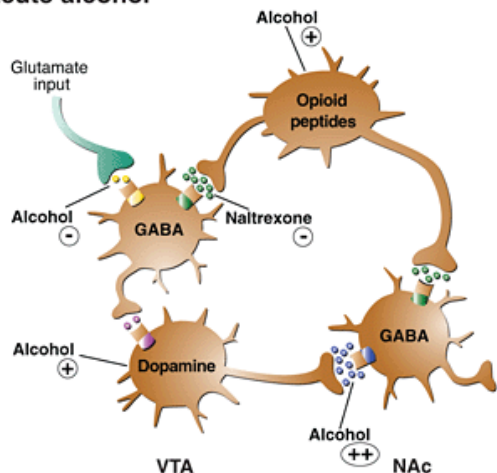
Opioid peptidek és alkohol tolerancia/függőség II.

Etanol beadásának hatása a mezolimbikus rendszerben:

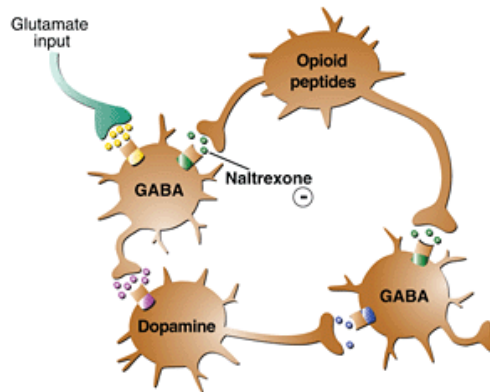
- $GABA_A$ receptorok aktivációja vagy a $GABA$ felszabadulás megnő a VTA-ban, NAc-ban és amigdalában
- béta-endorfin felszabadulás fokozódik a hipofízisben és a hipotalamuszban *in vitro* - fordított haranggörbe lefutású dózis-hatás görbe
- alkohol-preferáló beltenyésztett patkánytörzsek: béta-endorfin felszabadulás fokozott a nem-preferáló (elkerülő) törzsekhez képest
- DA-elszabadulás fokozódik a VTA-ból
- mű receptor antagonistá (naloxozine) adása: a DA-felszabadulás csökken
- több hétig alkohollal itatott patkányok, majd alkohol hirtelen megvonása rövid ideig:
 - DA-felszabadulás csökken az NAc-ben, de visszatér a kontroll szintre, mikor az állat újra adagolhat magának alkoholt
 - a spontán aktív DAerg neuronok száma csökken le a VTA-ban az absztinencia alatt
 - ezzel párhuzamosan a DAerg neuronok szenzitizálódnak is:
 - ☐ újbóli alkohol-adáskor jobban fokozódik a tüzelésük, mint a kontrollnak
 - ☐ $GABA$ adására kevésbé reagálnak

Opioid peptidek és alkohol tolerancia/függőség III.

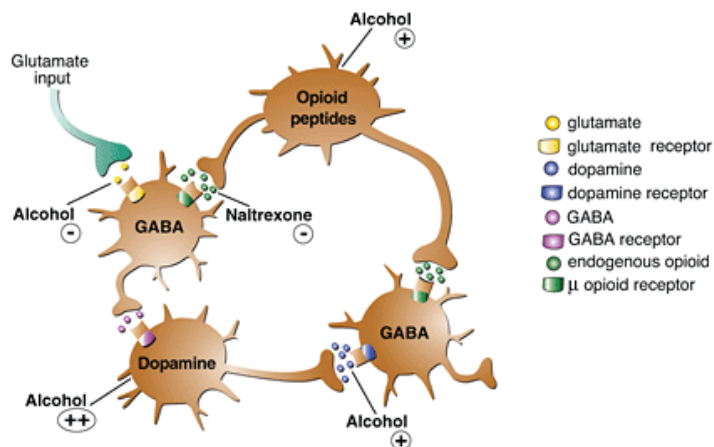
A Acute alcohol



B Alcohol dependence (in the absence of alcohol)



C Effects of alcohol on dependent systems (alcohol relapse)



„A”) akut alkohol

- béta-endorfin felszabadulás → GABAerg VTA interneuronok gátlása (+diszfacilitáció a glutamát-felszabadulás gátlásával) → VTA DA neuron aktiválódik (+ alkohol direkt is aktiválja) → DA-felszabadulás az NAc-ben

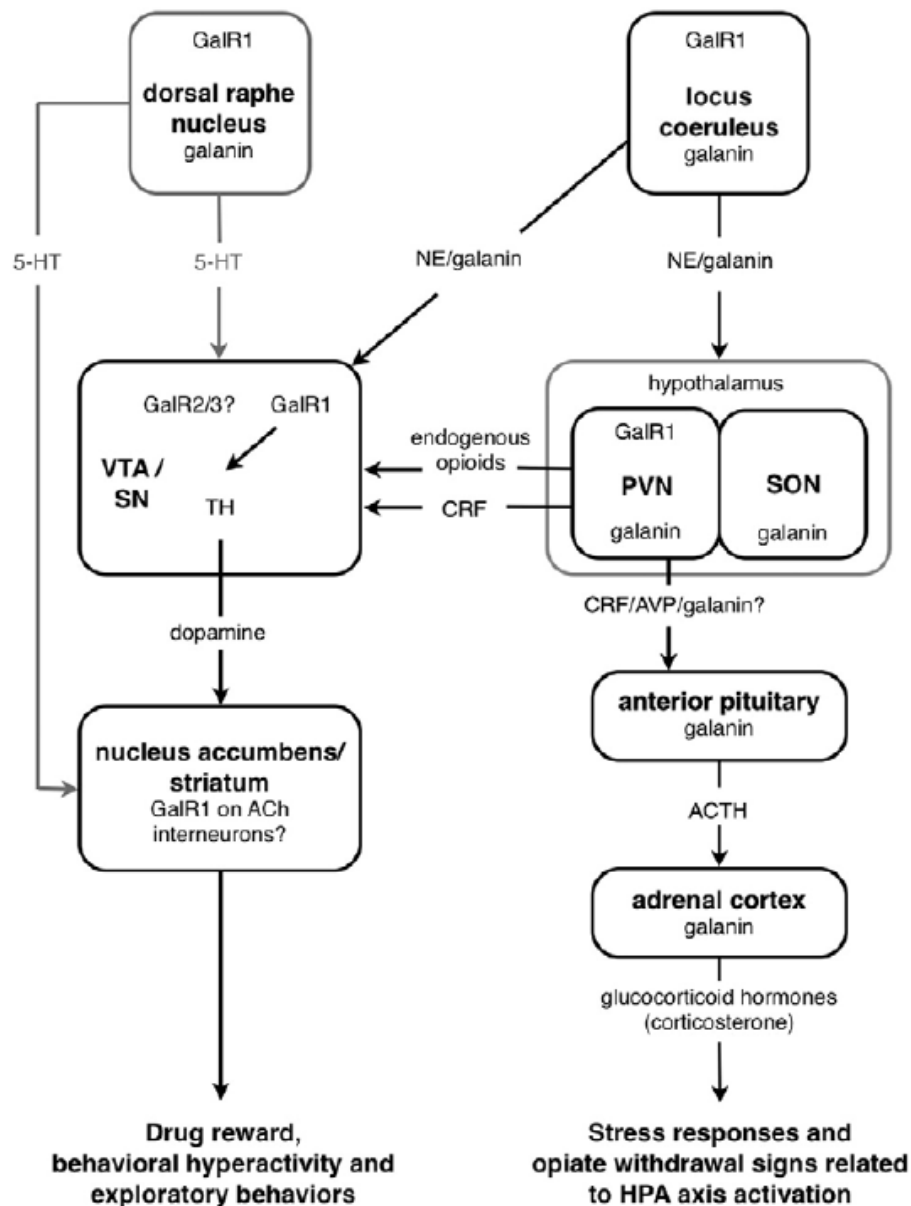
„B”) alkoholfüggő, de megvonás alatt van

- ❖ glutamát input nő a GABAerg interneuronon → VTA DA sejt aktivitása csökken

„C”) újra kap a függő alkoholt (visszaesés)

- újra az „A” eset, de VTA DA sejtek már szenzitizáltak

Galanin és jutalmazás



- NAerg neuronok galanint is expresszálnak a locus coeruleusban
- galanin gátolja az NAerg sejteket:
 - ➔ jutalmazási válasz kisebb drog beadásakor
 - ➔ stresszválasz mérsékeltebb drog megvonásakor
- HPA tengely: stressz hiányában a galanin aktiválja, stressz esetében viszont gátolja → drog megvonásakor csökkenti a diszfóriát és a viselkedési válaszokat

Orexin és jutalmazás I.

- ❖ klasszikus kísérletek: laterális hipotalamusz léziója eltörli, míg ingerlése kiváltja (ld. Olds és Milner) a jutalmazással kapcsolatos magatartásokat
- ❖ mediális előagyi köteg LH-n is keresztülmegy
- ❖ orexin sejtek: laterálisak kapcsolnak az evéssel/jutalmazással, medialisak az alvás/ébredléssel
- ❖ kétirányú kapcsolat a VTA-val: DA gátol alfa2 receptorokon át, orexinek serkentik a VTA DA sejteket

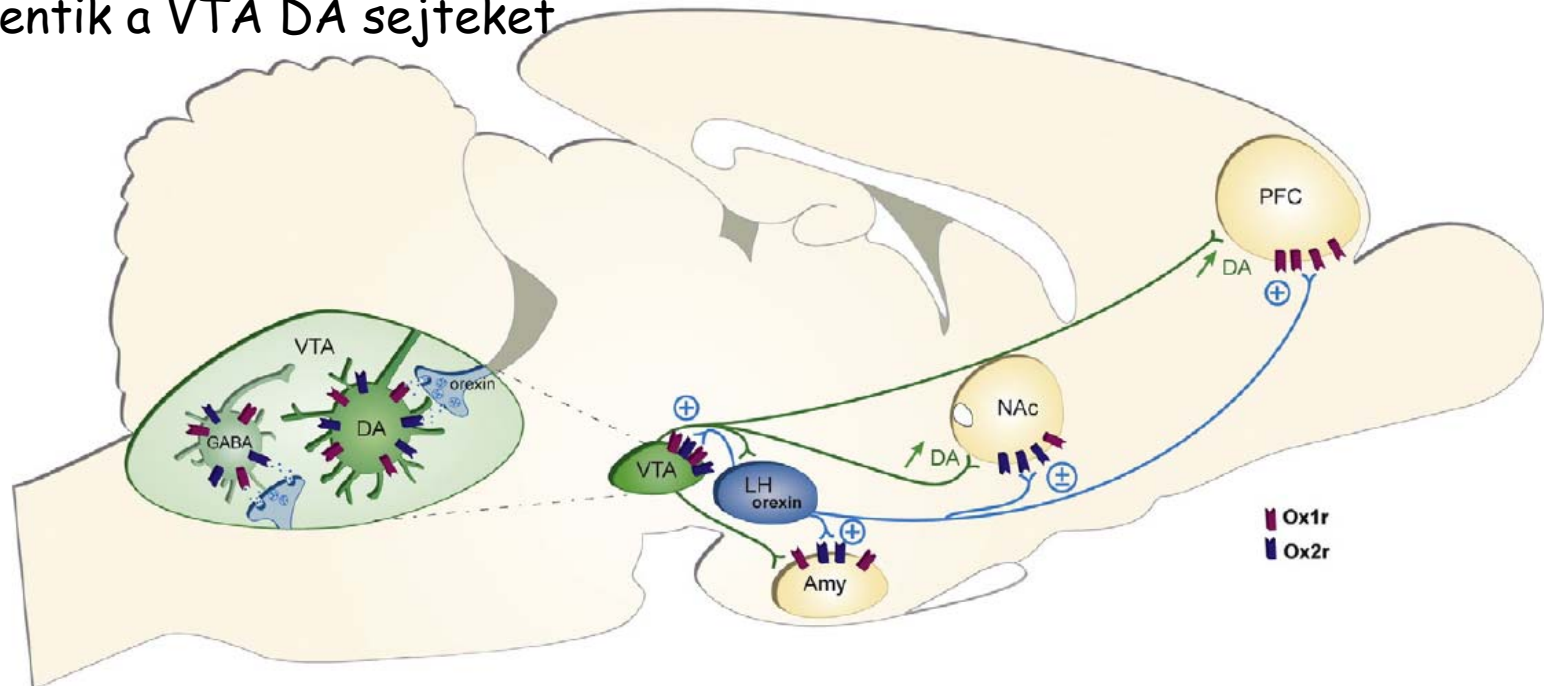


Fig. 1 – Schematic representation of the orexin system and its interactions with the mesocorticolimbic reward pathway. Orexin projections (blue arrows) activate the ventral tegmental area (VTA), amygdala (Amy), and prefrontal cortex (PFC). Conflicting data suggest both activation and inhibition of the nucleus accumbens (NAc) by orexin. In the VTA, orexin activates both dopamine and GABA neurons. Orexin's activation of the VTA results in increased dopamine (DA) via projections (green arrows) to the NAc and PFC. Orexin's action in the PFC is due to stimulation of Ox1rs. Orexin's action in the NAc and amygdala is due to stimulation of Ox2rs.

Orexin és jutalmazás II.

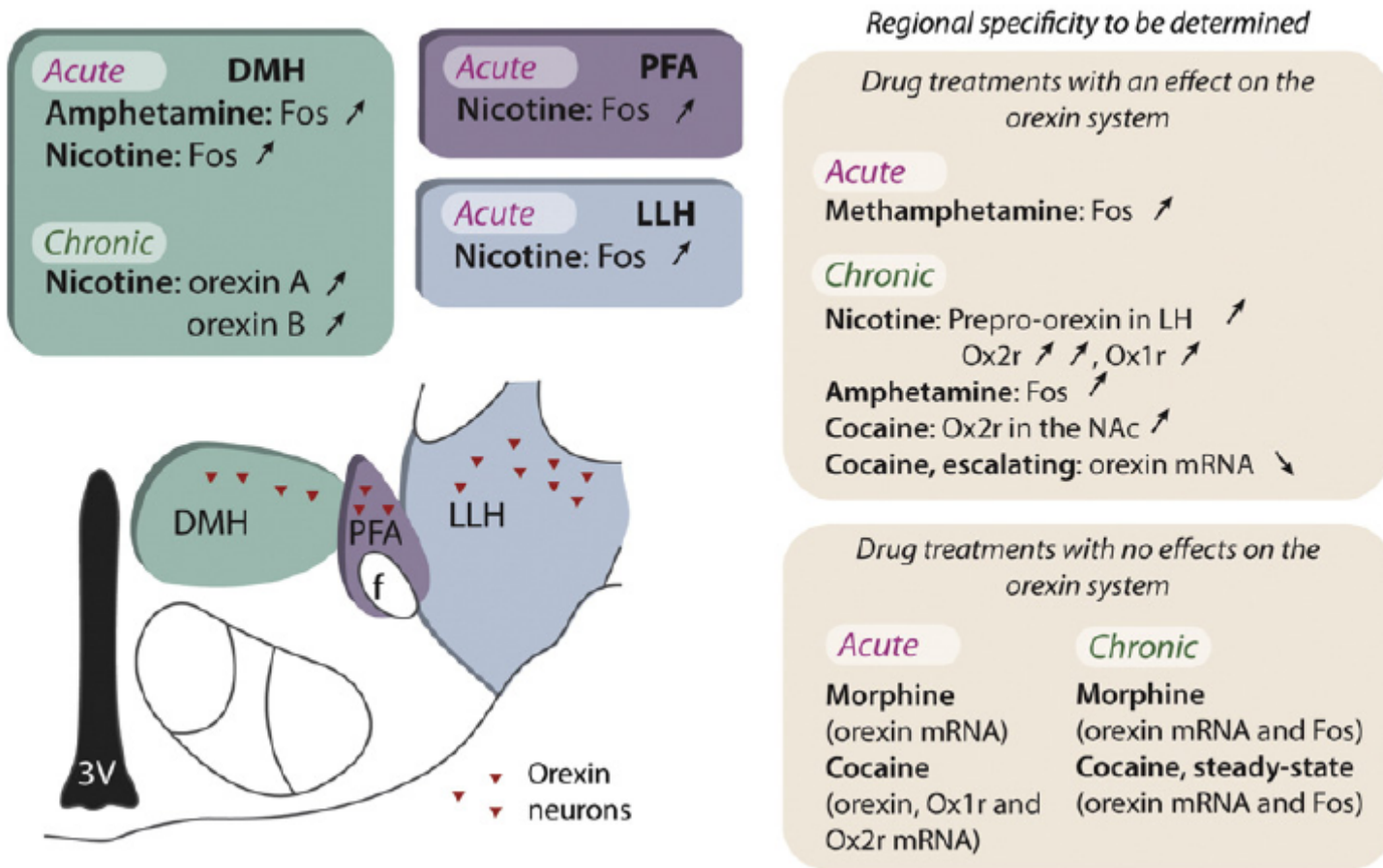
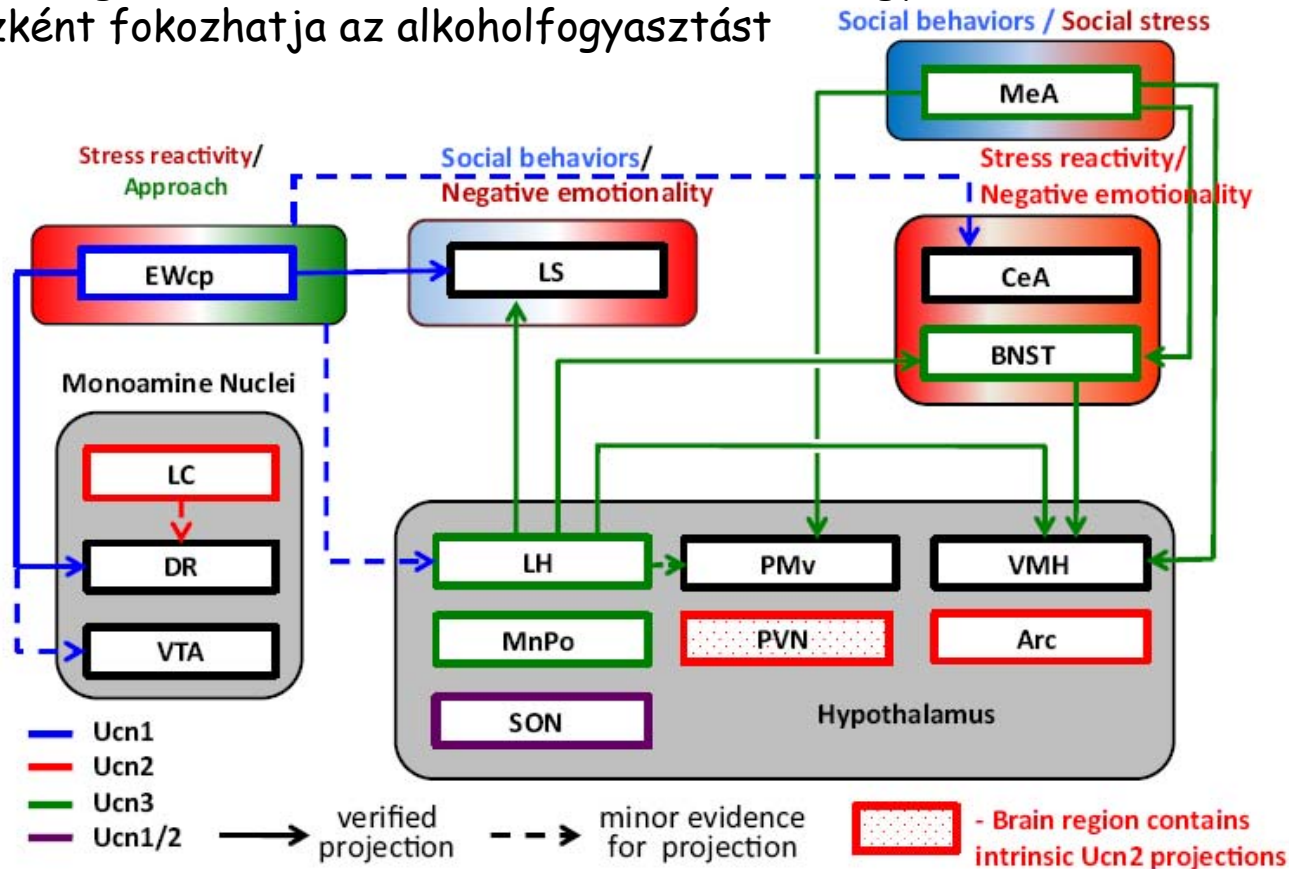


Fig. 2 – Effects of acute or chronic drug administration on orexin cells in the LH. Abbr: DMH—dorsal medial hypothalamus; PFA—perifornical area; LLH—lateral portion of lateral hypothalamus; 3V—third ventricle; f—fornix. Data derived from (Estabrooke et al., 2001; Fadel and Deutch, 2002; Georgescu et al., 2003; Kane et al., 2000; Morshedi and Meredith, 2008; Pasumarthi et al., 2006; Pasumarthi and Fadel, 2008; Sharf et al., 2008; Zhang et al., 2007; Zhou et al., 2006; Zhou et al., 2008).

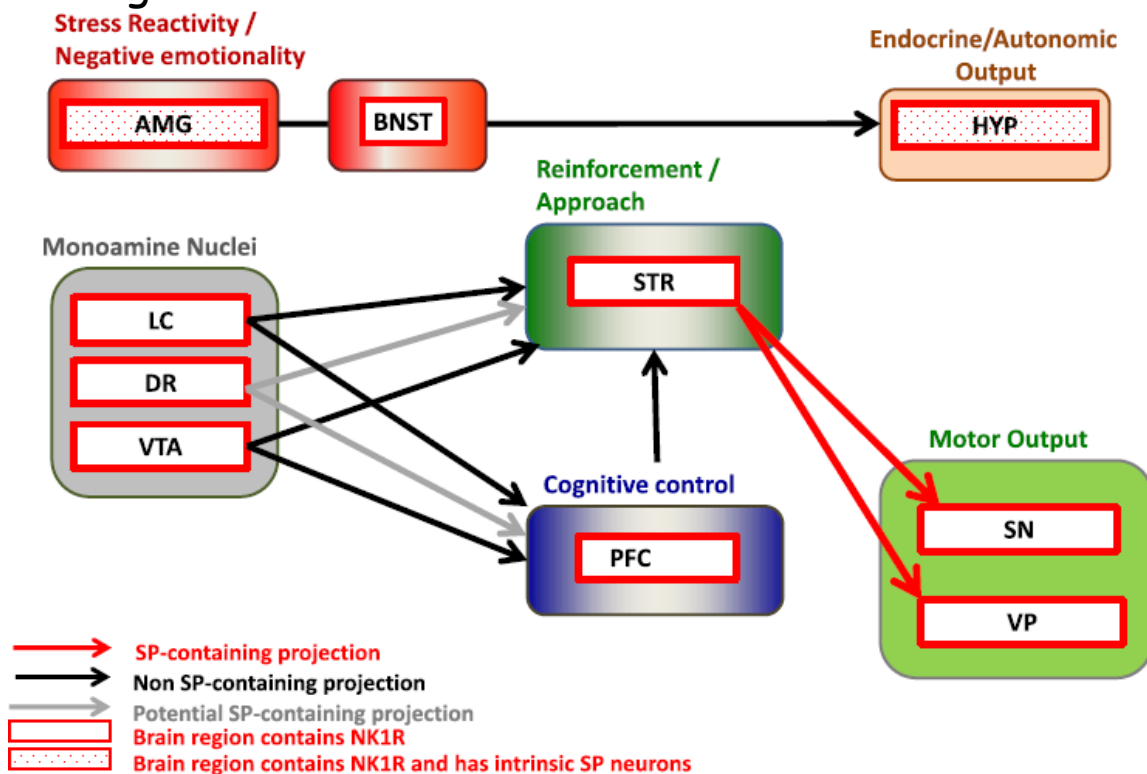
Urokortinok és addikció

- ❖ urokortinok (Ucn1, Ucn2, Ucn3) közös családba tartoznak a CRF-el
- ❖ CRF2 receptorhoz kötnek, amely dorsal raphe, lateralis septum, BNST, amigdala, hipotalamusz területén expresszálódik
- ❖ Ucn1-expresszáló neuronok az Edinger-Westphal magban: elősegítik az alkoholfogyasztást → több Ucn1 = több ivás és nagyobb jutalmazás (beltenyésztett patkánytörzsek)
- ❖ del: etanol kalorigén → nem iszákos állatban inkább étvágyat csinálhat és nem stresszre adott válaszként fokozhatja az alkoholfogyasztást



Substance P (SP)/NK1 receptor és addikció

- ❖ NK₁ receptor stimuláció stimulálja a HPA tengelyt
- ❖ monoaminerg neuronok aktivitásának szabályozása
- ❖ SP és D₁ receptor kolokalizált a ventralis striatumban → projekció a substantia nigra-ra és a ventralis pallidumra → „végső közös út” aktiválása → **motivált viselkedések (kaját vagy drogot keres)**
- ❖ **opioidok jutalmazó hatása**: SP és morfin együtt adva kivédi a morfin-kiváltott MOR deszenzitizációt és internalizációt
- ❖ szerep a **drogfogyasztás eszkalációjában**: alkoholfogyasztó NK₁ KO egér nem iszik sokat többszöri megvonás után sem



Egy integrált modell a drogkereső magatartásra és az önadagolásra

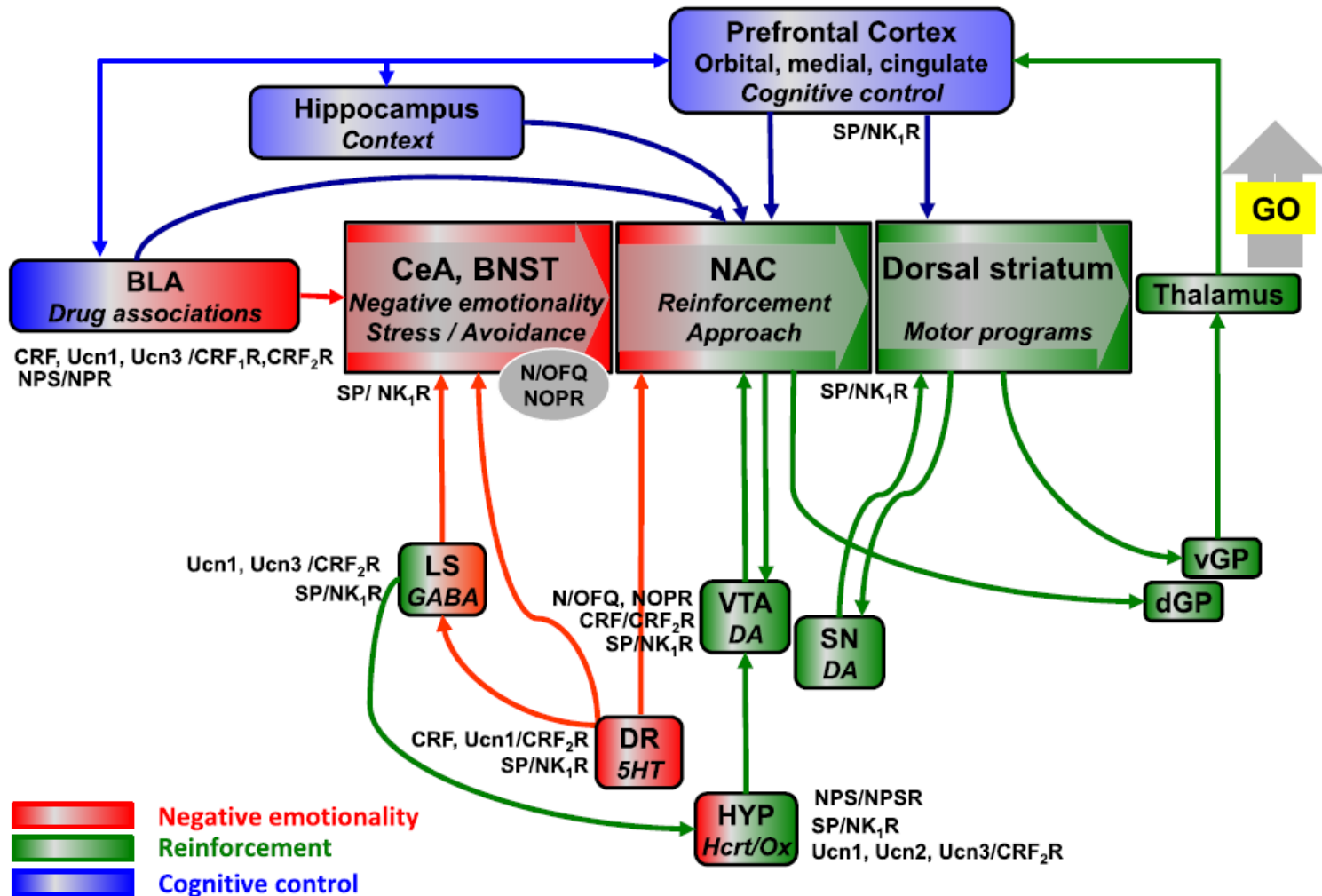


Figure 4. An Integrated View

Key nodes in circuitry that drives drug seeking and self-administration (adapted from Koob and Volkow, 2010) modulated by Ucn family peptides and CRF₂R, SP and NK₁R, NPS and NPSR, and N/OFQ and NOPR systems. Nodes at which modulation is likely to occur through effects on stress reactivity and negative emotionality are shown in red; those at which modulation is likely to influence appetitive or approach-related mechanisms are depicted in green. The figure shows that the systems discussed in this Review can impact addiction-related behaviors at multiple sites. Their impact is likely to vary with genetic factors that influence the functional activity of the respective system, as well as drug exposure history of the individual and concomitant neuroadaptations. Although many effects on drug seeking and taking have been described after manipulation of these systems, their complexity suggests that extensive research will be required to properly assess their potential as therapeutic targets and to define patient characteristics most likely predictive of efficacy (Hcr/Ox, hypocretin/orexin; vGP, ventral globus pallidus; dGP, dorsal globus pallidus).

Neuropeptidek szerepe a tanulásban és a memóriafolyamatokban

- ❖ számos neurológiai és pszichiátriai kórkép jár kognitív zavarokkal - szorongás, depresszió, skizofrénia, bipoláris zavar, stroke, Parkinson-kór, Alzheimer kór illetve más demenciák
- ❖ peptidek szerepet játszhatnak ezen kognitív zavarok kialakulásában, különös tekintettel a hippocampus-hoz kötődő mechanizmusokban
- ❖ problémák:
 - ☹ az adatok döntően állati betegségmodellekből származnak (amelyek közül a legtöbb eleve vitatott validitású), illetve
 - ☹ állati tanulást vizsgáló kísérleti paradigmákból (Morris-féle vízi labirintus, passzív elkerülés stb.)
 - ☹ csak kevés adat van arról, hogy beteg emberekben hogyan változik a peptidek expressziója, szignalizációja stb.

Neuropeptidek és memória

Table 1

Coexistence of some neuropeptides and neurotransmitters in brain areas associated with cognitive functions.

Peptide	Transmitter	Location
Dynorphin	Glutamate	Dentate gyrus
		Paraventricular nucleus
NPY	GABA	Striatum
	Noradrenaline	Locus coeruleus
		Medulla oblongata
	Adrenaline	Medulla oblongata
Somatostatin	GABA	Cortex, hippocampal formation
	GABA	Cortex, hippocampal formation
Cholecystinin	Dopamin	Cortex, hippocampus, ventral mesencephalon
Galanin	5-HT	Dorsal raphe nuclei
	Noradrenaline	Locus coeruleus
	Histamine	Tuberal and caudal magnocellular nuclei
	Acetylcholine	Basal forebrain
	GABA	Tuberal and caudal magnocellular nuclei

GABA, γ -aminobutyric acid; NPY, neuropeptide Y. Modified from [Hökfelt and Mutt \(1999\)](#).

Neuropeptidek és kognitív folyamatok hippocampus, triszinaptikus út

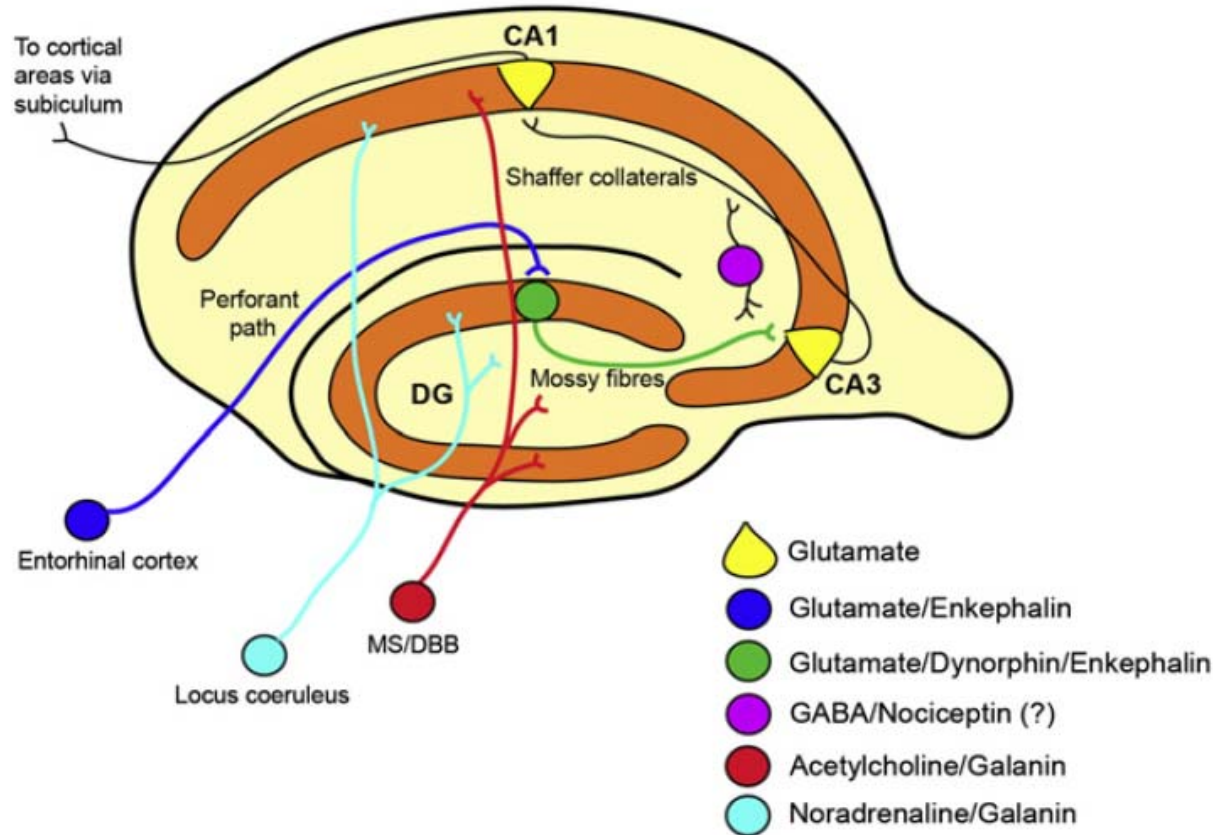


Fig. 2. Neuropeptide expression in the hippocampal network of the rat. This simplified, schematic figure summarises the coexistence of some neuropeptides with classical neurotransmitters within the hippocampus and its input neurons. GABA, γ -aminobutyric acid; DG, dentate gyrus; MS/DBB, medial septum/diagonal band of Broca.

Neuropeptidek és kognitív folyamatok a hippocampusban

Table 2

Neuropeptides localized in hippocampal circuitry important for cognition.

Mossy fiber pathway (glutamatergic neurons) (minden neuronon preszin. KOR)
Dynorphin A and B, big dynorphin; enkephalin

CA1, CA3 *Pyramidal neurons and GABA interneurons (gyrus dentatus)*
Nociceptin

Afferent neurons (Raphé 5-HT neurons, locus coeruleus noradrenaline neurons and medial septal acetylcholine neurons)
Galanin

GABA, γ -aminobutyric acid; 5-HT, 5-hydroxytryptamine.

Dinorfin és kognitív folyamatok

- dinorfin A, dinorfin B, „nagy” dinorfin (A és B együtt)
 - dinorfin A és B KOR-en keresztül hat, „nagy” dinorfin NMDA receptoron keresztül (legalábbis hatását nem védte ki a KOR gátlás, csak NMDA receptor blokkolása)
 - felszabadulás bonyolult, KOR receptorok axonálisan, auto- vagy heteroreceptorok, dendritikus heteroreceptorok
 - szemcses sejtek: posztzin. KOR a dendriteken, perforant path neuronokon preszin. KOR
 - KOR aktiváció: hippocampalis ingerelhetőség csökken (LTP csökken), mert a glutamáterg piramissejtek gátlódnak
 - **KOR: averzív viselkedés kialakításában vesz részt**
 - passzív elkerülési teszt: dinorfin injekció növeli a memória retenciót
 - **averzív memória fokozása, stressz esetén az ezzel kapcsolatos negatív élmények rögzülését segíti elő → megküzdés (coping) a stresszel**
 - LTP kiváltása CA3-ban mossy fiber ingerléssel: dinorfin hatására csökken
 - prodinorfin KO egerek: térbeli tanulás életkorfüggő romlása fokozott
 - alkoholisták: prodinorfin expresszió fokozott a hippocampus-ban és a prefrontális kéregben → szerep addikcióban, alkohol-indukált demenciában?
- Σ dinorfin expresszió növekedése káros a kognitív funkciókra, KOR averzív viselkedéseket mediál**

Nociceptin/orfanin FQ és kognitív folyamatok

- receptor: NOP (korábban: ORL-1)
- NOP széleskörű expressziója temporális lebenyben, CA1, gyrus dentatus molekuláris rétegében, subiculum, entorhinális kéreg területén
- **negatív szerep a tanulásban/memóriában**
- **NOP KO egér:**
 - ✓ vízi labirintusban fokozott tanulás/memória
 - ✓ CA1-ben fokozott LTP indukció
 - ✓ passzív elkerülési teszt: fokozott memória-retenció → averzív memória fokozódott
- **nociceptin KO egér:**
 - hasonló eredmények, mint a NOP KO-nál, de!: LTP indukció nem változott → receptor és peptid KO állatok eredményei nem fednek át teljesen → egy másik neuropeptid és/vagy másik receptor is szerepet játszhat
- **alkoholisták: pronociceptin expresszió csökkent a hippocampus-ban**
- **depresszió és szorongás: preklinikai vizsgálatok alapján lehet ezekben is szerepe**

Galanin (GAL) és kognitív folyamatok

- icv és szöveti GAL injekció ventralis hippocampus-ba: **hippocampus-függő tanulás romlik**
- **gátolja a kolinerg transzmissziót a ventralis hippocampusban** illetve ACh felszabadulást a septohippocampalis (SHPC) terminálisokból
- glutamát-felszabadulást is gátolja → tanulás gátlása
- GAL túlexpresszáltatása:
 - **rendesen úszik, de csökkent a téri memória vízi labirintusban**
 - **kevesebb kolinerg sejt a bazális előagyban**
 - **rosszabb teljesítmény félelmi kondicionálási tesztben (GAL1 receptor mediálhatja)**
 - **kondicionált és nem-kondicionált stresszvázatok fokozódnak**
 - **Porsolt-féle erőltetett úszási teszt: fokozott mozdulatlanság (=depresszív hatás)**
- bonyodalmak:
 - ❖ **GAL1 és GAL2 receptorok különböző szerepűek lehetnek és eltérő mintázatban expresszálódnak a hippocampusban**
 - ❖ **a mediális septumba adva GAL injekciót az ACh felszabadulás nő az SHPC terminálisokból és a memória javul → különböző GAL receptorok lehetnek a kolinerg sejtesteken és végződéseken**
- **Alzheimer-kór: GAL hiperinnerválja a túlélő kolinerg sejteket a BF-ben → neuroprotektív szerep** → GAL stimulálhatja a kolinerg sejteket, lassíthatja az Alzheimer progresszióját