

Co wiąże uzależnienie z procesem uczenia się?

Choroba pamięci?



WOJCIECH KOSTOWSKI

Komitet Nauk Fizjologicznych
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa
Polska Akademia Nauk
wkostowski@pan.pl

Prof. dr hab. Wojciech Kostowski jest członkiem korespondentem PAN i przewodniczącym Wydziału VI Nauk Medycznych PAN. Interesuje się neuropsychofarmakologią, zwłaszcza eksperymentalną farmakoterapią uzależnień

Procesy związane z powstawaniem nałogów do złudzenia przypominają procesy uczenia się i pamięci. Środki uzależniające indukują w strukturach układu nagrody fałszywe ślady pamięciowe

Pod pojęciem uzależnienia rozumie się przede wszystkim zależność lekową (lekozależność, narkomania, alkoholizm), ale termin ten jest oczywiście szerszy i obejmuje także różne uzależnienia behawioralne, np. uzależnienie od gier hazardowych, komputera, zakupów czy atrakcyjnych pokarmów. Wygląda na to, że mechanizm i podłoże neurobiologiczne wszystkich uzależnień są bardzo zbliżone.

Uzależnienie jest złożoną chorobą ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującą się utratą kontroli nad zachowaniami. Zachowania uzależnionego ograniczają się do przymusowego ciągłego lub okresowego poszukiwania i przyjmowania substancji uzależniającej (lub innego źródła nagrody) w celu doświadczenia psychicznych skutków jej działania lub uniknięcia nieprzyjemnych objawów związanych z jej brakiem. Uzależnienie jest zaburzeniem chronicznym, z nawrotami pojawiającymi się nawet po bardzo długim okresie abstynencji. Chociaż wiele osób ma kontakt z różnymi substancjami uzależniającymi, tylko niektóre popadają w nałóg. Dzieje się to przy ponawianiu kontaktu z tymi substancjami i dotyczy może osób podatnych, z genetycznymi czynnikami ryzyka.

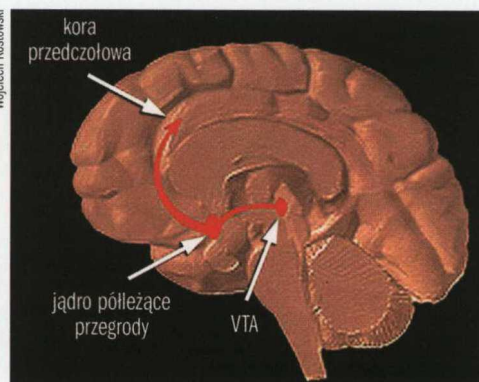
Układ nagrody

Zasadnicze cechy uzależnienia, takie jak trwałość, skłonność do nawrotów oraz stan psychiczny zmuszający do ponownego kontaktu z narkotykiem (głód narkotykowy), są

przedmiotem intensywnych badań klinicznych i laboratoryjnych. Obecnie dominuje pogląd, że u podstaw uzależnienia leżą złożone zmiany neuroadaptacyjne prowadzące do zmian funkcji ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w sferze motywacyjnej i emocjonalnej oraz w procesach uczenia się i pamięci. Podstawowy mechanizm uzależnienia wiąże się z zaburzeniem funkcji układu nagrody, w którego obrębie zasadniczą rolę odgrywają neuroprzekaźniki, takie jak dopamina, glutaminian oraz endogenne peptydy opioidowe. Uważa się, że dysfunkcja układu nagrody i dążenie organizmu do kompensowania tego defektu mogą być ważną przyczyną rozwoju uzależnienia. Jednak w uzależnieniu nie sama nagroda, czyli bodziec powodujący subiektywne odczucie pozytywne, ma decydujące znaczenie, lecz raczej stopniowe narastanie jej pożądania i dążenie do jej zdobywania („chcenie”). Chodzi więc o zaburzenie motywacji. Narkotyki działają na naturalne mechanizmy motywacji i wzmocnienia związane z pozyskiwaniem nagród potrzebnych do funkcji życiowych, takich jak np. pokarmy i bodźce o charakterze seksualnym.

Szczególnie interesująca koncepcja mechanizmu uzależnienia wysuwana w ostatnim dziesięcioleciu utożsamia komórkowe i molekularne zjawiska leżące u podstaw uzależnienia z komórkowymi mechanizmami cechującymi proces uczenia. Wykryto, że komórkowe i molekularne procesy związane z uczeniem występujące w komórkach hipokampa (głów-

Wojciech Kostowski



Podstawowy mechanizm uzależnienia wiąże się z zaburzeniem funkcji układu nagrody. Schemat przedstawia układ nagrody w mózgu z zaznaczeniem kory przedczołowej, jądra półleżącego przegrody i nakrywki brzusznej – VTA



Jacqueline Munoz, www.ssc.hu

Uzależnienia to nie tylko lekomania, narkomania, alkoholizm. Wielu ludzi popada w również groźne nałogi behawioralne, takie jak hazard, gry komputerowe, zakupy czy atrakcyjne pokarmy

nej struktury mózgu odpowiedzialnej za ten proces) zachodzą także w mezolimbicznym układzie nagrody (szczególnie w nakrywce brzusznej, *ventral tegmental area* - VTA) pod wpływem substancji uzależniających.

Błąd w ocenie bodźca

Większość znanych środków uzależniających nasila uwalnianie dopaminy z zakończeń neuronów dopaminergicznych, których ciała komórkowe znajdują się w VTA, natomiast włókna osiowe docierają m.in. do jądra półleżącego przegrody i kory przedczołowej. Neurony VTA aktywowane są przez różnego rodzaju nagrody (i naturalne, i substancje psychoaktywne), sygnały warunkowe zapowiadające nagrody, ale też przez nowe, dotychczas nieznanne bodźce. Sygnały warunkowe kojarzone z nagrodami same stają się sygnałami uwalniającymi dopaminę, a sama następująca po nich nagroda traci te właściwości. Jednak jeśli zapowiedziana nagroda nie pojawi się, aktywność bioelektryczna VTA gwałtownie spada. Zmiany w aktywności neuronów dopaminergicznych sygnalizują zatem błąd w ocenie bodźca. Poznanie tego zjawiska miało duże znaczenie dla zrozumienia istoty działania substancji uzależniających i roli neuronów dopaminergicznych. Toniczna aktywacja neuronów VTA czy bezpośrednio uwalnianie dopaminy z neuronów jest oceniane jako zwiastun nagrody („jest lepiej, niż się spodziewamy”). U podłoża tej nadmiernej i przedłużającej się aktywacji transmisji dopaminergicznej w układzie nagrody leżą zjawiska łudząco przypominające komórkowe procesy uczenia - przede wszystkim tzw. długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long term potentiation* - LTP).

W procesie uczenia się i pamięci zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego LTP odpowiada za utrwalanie się śladów pamięciowych.

Utrwalanie pamięci

Pamięć występuje w dwóch podstawowych stanach: nietrwałym (labilnym, pamięć krótkotrwała) i trwałym (stabilnym, pamięć długotrwała). Bezpośrednio po fazie uczenia się ślad pamięciowy znajduje się w fazie niestabilnej jako pamięć krótkotrwała. Jest wówczas podatny na destrukcję i wymazanie. Później pamięć podlega konsolidacji, przechodząc w fazę stabilną, niewrażliwą na czynniki destrukcyjne.

Jest kilka hipotez dotyczących mechanizmu konsolidacji. Najnowsza z nich - molekularna teoria konsolidacji (*molecular consolidation theory*) - koncentruje się na procesach komórkowych i molekularnych przekształcających ślad z formy labilnej w formę stabilną. Wydaje się, że ważną rolę odgrywają tu procesy syntezy białek neuronalnych. W naszym laboratorium badaliśmy rolę procesu syntezy białek w tworzeniu śladu pamięciowego związanego z narkotykiem. Stwierdziliśmy, że zahamowanie syntezy za pomocą cykloheksymidu hamuje nabycie instrumentalnej reakcji samopodawania kokainy - znosi tworzenie śladu pamięciowego wzmocnianego tym silnym narkotykiem.

Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne

LTP pociąga za sobą zmianę budowy synapsy zarówno po stronie pre-, jak i postsynaptycznej. Formowanie się skupisk białek neuronalnych na błonach jest jednym z kluczowych elementów tego procesu.

Co wiąże uzależnienie z procesem uczenia się?

Zjawiska komórkowe i molekularne leżące u podstaw uzależnienia przypominają mechanizmy związane z procesem uczenia się i pamięci



Senja Gjenero, www.soc.hu

W hodowli skrawków hipokampa *in vitro* można rejestrować LTP w formie długotrwałego (do 10 godzin) zwiększenia potencjału połowego. Ważną rolę w tworzeniu LTP odgrywają jony wapnia oraz jonotropowe receptory glutaminianergiczne typu NMDA. Są to receptory błonowe silnie wiążące n-metylo-d-asparaginian. Aktywacja receptorów NMDA jest warunkiem wywołania LTP. Dochodzi do aktywacji przewodnictwa wapniowego przez te kanały. Przewodnictwo narasta w miarę depolaryzacji i sumowania czasowego prądów w neuronie postsynaptycznym w efekcie działania serii bodźców podczas stymulacji. W wyniku lokalnego wzrostu stężenia jonów wapnia wewnątrz kolców dendrytycznych, na których zlokalizowane są pobudzane synapsy, uruchomiona zostaje kaskada procesów biochemicznych utrzymujących przez długi czas zwiększone przewodnictwo synaptyczne.

Indukcja LTP zależy od obecności w synapsach innego typu receptora dla glutaminianu, nazwanego receptorem AMPA. W szczególności od ekspresji podjednostki GluR1 tego receptora. Istotne dla indukcji LTP jest zwiększenie stosunku AMPA/NMDA.

W VTA jak w hipokampie

Hipoteza wiążąca rozwój uzależnienia ze zmianami plastycznymi w neuronach VTA, polegającymi między innymi na ekspresji

podjednostki GluR1 receptora AMPA i zwiększeniu stosunku receptorów AMPA/NMDA, jest intensywnie analizowana przez badaczy. Zakłada ona, że środki uzależniające indukują „patologiczne” LTP w synapsach dopaminergicznego układu mezolimbicznego.

Podobnie jak w hipokampie, zasadniczą rolę w tym procesie odgrywają receptory AMPA i NMDA. Podanie kokainy niemal dwukrotnie zwiększa stosunek receptorów AMPA/NMDA w neuronach dopaminergicznym VTA u szczurów. Efekt ten nie występuje, jeśli uprzednio podany zostanie antagonist receptorów NMDA. Z kolei w neuronach GABA-ergicznych (wydzielających jako przekaźnik kwas gamma-aminomasłowy, GABA) morfina może hamować powstawanie zjawiska LTP. Neurony GABA-ergiczne wpływają hamująco na inne typy neuronów, w tym na neurony glutaminianergiczne i dopaminergiczne. Zahamowanie ich prowadzi więc do odblokowania neuronów dopaminergicznym i indukcji w nich LTP. Indukowanie LTP i związana z tym sensytyzacja neuronów dopaminergicznym VTA mogą być głównym mechanizmem działania substancji uzależniających i mieć kluczowe znaczenie dla rozwoju uzależnienia. Innym badanym mechanizmem jest blokowanie tzw. długotrwałej depresji potencjału (*long-term depression* - LTD), procesu przeciwnego do LTP. Proces LTD jest ha-

mowany np. przez amfetaminę. Zablokowanie LTD może przyczynić się do nasilenia LTP, zwiększenia stosunku receptorów AMPA/NMDA i rozwoju sensytyzacji.

Wymazać ślad

Wydaje się, że środki uzależniające o różnym profilu działań (psychostymulanty, opioidy, nikotyna, alkohol) mają tę samą zdolność wywoływania zmian plastycznych w neuronach VTA. Podobne zmiany plastyczne w VTA indukowane są przez bodźce stresowe. Tłumaczy to zdolność stresu do wywoływania głodu narkotykowego i nawrotów.

Wiedza o labilnej i stabilnej formie pamięci może pozwolić na wywoływanie pamięci związanej z narkotykiem i usuwanie jej w czasie, gdy znajduje się w formie labilnej. Możemy sobie wyobrazić kilka sposobów wymazania śladu pamięciowego związanego z uzależnieniem. Jednym z nich może być zastosowanie inhibitora syntezy białka lub elektrowstrząsu. Obie metody obarczone są jednak ryzykiem trudnych do przewidzenia działań niepożądanych i nasuwają wiele zastrzeżeń natury lekarskiej i etycznej. O wiele lepsze byłyby metody farmakologiczne. W procesie powstawania śladu pamięciowego następuje złożona kaskada sygnałów wewnątrzkomórkowych. Ważną rolę odgrywa w niej aktywacja kinaz białkowych. Zablokowanie kaskady mogłoby powstrzymać lub zniszczyć rekonsolidację pamięci związanej z narkotykiem, trudno jednak przewidzieć skutki niepożądane takiej terapii.

Do walki z nałogami

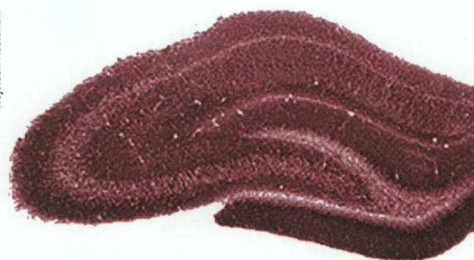
Ciekawe perspektywy ma blokowanie kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (*extracellular signal-regulated kinase* - ERK). Enzym ten bierze udział w tworzeniu nowych połączeń międzyneuronalnych związanych z tworzeniem trwałych śladów pamięciowych. W badaniach na szczurach wykazano, że hamowanie aktywności ERK w strukturze jądra półleżącego hamuje działanie nagradzające kokainy. Blokowanie ERK może mieć właściwości zabezpieczające przed rekonsolidacją śladów pamięciowych i pojawianiem się głodu narkotykowego.

Istotne znaczenie w indukowaniu LTP w hipokampie ma modulacja przez neuroony adrenergiczne we współdziałaniu z neuronami cholinergicznymi prowadząca do

aktywacji kinazy białkowej MAPK aktywowanej mitogenem (*mitogen-activated protein kinase*). Poznanie tego mechanizmu również daje możliwości terapii. W fazie „późnego” LTP (*late LTP* - L-LTP), procesu zależnego od syntezy białka, istotną rolę odgrywiają receptory β -adrenergiczne. Wykazano, że antagonisty tych receptorów propranolol hamuje narastanie L-LTP w hipokampie szczura indukowanego nowymi bodźcami. Teoretycznie istnieje zatem możliwość tłumienia konsolidacji i rekonsolidacji patologicznych śladów pamięciowych związanych z substancjami uzależniającymi za pomocą niektórych (przenikających przez barierę krew-mózg) środków β -adrenolitycznych. Możliwe byłoby połączenie działania leków β -adrenolitycznych z antagonistami receptora NMDA. Dziś wiadomo, że podanie antagonistów glutaminianu oraz antagonistów kanału wapniowego L i receptora dopaminergicznego D-1 zmniejsza objawy syntetyzacji. Niestety, większość znanych antagonistów receptora NMDA ma działania psychotropowe.

Czy zmiany plastyczne w neuronach dopaminergicznego układu nagrody wyjaśniają zasadniczy mechanizm działania substancji uzależniających? Dalsze badania na poziomie komórkowym i molekularnym nad powstawaniem zjawiska LTP mogą rozwikłać ten pasjonujący problem i pomóc w wypracowaniu nowej skutecznej terapii uzależnień. ■

Wojciech Kostowski



Hipokamp jest strukturą w mózgu odpowiedzialną za procesy uczenia się i pamięci

Chcesz wiedzieć więcej?

- Kauer J.A. (2004). Learning mechanisms in addiction: Synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annual Review of Physiology*, 66, 447-475.
- Nugent F.S., Penick E., Kauer J. (2007). Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature*, 446, 1086-1090.
- Mierzejewski P., Siemiątkowski M., Radwańska K., Szyndler M., Bieńkowski P., Stefański R., Kaczmarek L., Kostowski W. (2006). Cycloheximide impairs acquisition but not extinction of cocaine self-administration. *Neuropharmacology*, 51, 367-373.