

Dane epidemiologiczne wskazują, że palenie tytoniu, obok silnego uzależnienia, powoduje szereg chorób nowotworowych oraz schorzeń układu oddechowego, pokarmowego i krążenia. Jednak pomimo znanych zagrożeń dla zdrowia, palacz wypala kolejnego papierosa dla uczucia zrelaksowania, lepszego skupienia, zmniejszenia apetytu, poprawy trawienia, złagodzenia objawów stresu czy wreszcie poprawy nastroju.

Nie ma obecnie cudownej recepty, która pozwoliłaby rzucić palenie u wszystkich palaczy. Obecnie w uzależnieniu nikotynowym stosuje się preparaty zawierające czysty nikotyn (nikotynowa terapia zastępcza - gumy do żucia, plastry naskórne, pastylki do ssania, aerozole do nosa lub inhalatory), czy inne leki działające na układ cholinergiczny (wareniklina oraz cytizyna), leki przeciwdepresyjne (bupropion lub nortryptylina) lub lek hipotensyjny (klonidyna). Ponieważ powyższe terapie farmakologiczne wykazują wiele działań niepożądanych i nie są skuteczne u wszystkich palaczy, zatem nadal istnieje pilna potrzeba poszukiwania nowych strategii leczenia nałogu nikotynowego.

Rzucanie palenia jest trudnym wyzwaniem. Palacze obawiają się, jak sobie poradzą w pierwszych dniach/tygodniach od rzuceniu palenia w związku z nieprzyjemnymi objawami odstawienia, takimi jak głód nikotynowy, rozdrażnienie, zmniejszony apetyt czy depresja. Często zdarza się, że próby rzucenia nałogu kończą się niepowodzeniem. Tymczasem, gdyby zapewnić palaczom atrakcyjną terapię wspomaganą niefarmakologicznymi metodami byliby mogli łatwiej zdecydować się na ten trudny krok.

Obecne badania naukowe skupiają się na poszukiwaniu nowych strategii osłabiających głód nikotynowy i objawy depresji w okresie abstynencji. Badacze odkryli, że u zwierząt laboratoryjnych w okresie odstawienia nikotyny dochodzi do spadku tkankowego poziomu serotoniny - neuroprzekaznika, który wydaje się być ściśle związane z depresją. Niedawno wykazano, że substancje pobudzające jeden z receptorów serotoninowych w mózgu wykazują działanie przeciwdepresyjne, a ponadto osłabiają niektóre objawy uzależnienia od nikotyny u gryzoni.

Innym ważnym celem wielu grup badawczych jest poszukiwanie mechanizmów wywołujących nawrót do nałogu przez negatywne objawy zespołu abstynencyjnego. Najnowsze odkrycia wskazują, że samopodawanie nikotyny zaburza neurogenezę w hipokampie u dorosłych szczurów, proces polegający na tworzeniu się nowych komórek nerwowych w mózgu u dorosłych osobników. Ponieważ osłabienie neurogenezy we wspomnianej strukturze mózgu wydaje się być związane z depresją, można zatem oczekiwać, że zaburzenia tego zjawiska u zwierząt po nikotynie mogą przyczyniać się do objawów depresji pojawiających się w okresie jej odstawienia, a ich odwrócenie mogłoby zapobiegać nawrotom do nałogu. Co ciekawe, wspomniane wcześniej substancje aktywujące receptory serotoninowe, nasilają proces neurogenezy u gryzoni, a zatem można oczekiwać, że podanie tych związków w okresie odstawienia nikotyny będzie łagodziło objawy depresji, ale i, być może, również odwróci zmiany w neurogenезie wywołane odstawieniem nikotyny.

Celem planowanego projektu jest zbadanie, czy substancje pobudzające receptory serotoninowe w czasie odstawienia samopodawania nikotyny modulują charakterystyczne dla tego okresu objawy depresji i nawrót zachowań poszukiwawczych. Planowane jest zbadanie, czy odstawienie samopodawania nikotyny wywołuje zmiany w procesie tworzenia nowych neuronów w hipokampie u dorosłych szczurów oraz, czy badane związki modulują te efekty. Kontrolny pozytywny w badaniach behawioralnych i komórkowych będzie grupa zwierząt mających dostęp do kołowrotek (ang. *running wheels*). Z danych literaturowych wynika, że wiczenia fizyczne, takie jak bieganie gryzoni w kołowrotkach w okresie abstynencji nikotynowej osłabia nawrót zachowań poszukiwawczych, a na poziomie komórkowym, nasila proces neurogenezy. Dzięki zastosowaniu inhibitora neurogenezy zbadamy, czy zahamowanie neurogenezy wpłynie na nawrót oraz, czy wpływ stymulacji receptorów serotoninowych na zachowanie zwierząt jest związane z jej wpływem na neurogenezę.

W projekcie wykorzystany zostanie model doświadczenia samopodawania nikotyny u szczurów, będący jednym z najlepszych modeli zwierzęcych odzwierciedlających uzależnienie od nikotyny u ludzi. W okresie odstawienia samopodawania nikotyny podawane będą związki serotoninowe, a następnie zachowanie zwierząt będzie oceniane w testach słuchowych do badania depresji, tj. w testach preferencji sacharozy oraz testach rezygnacji. Nawrót wywołany zostanie podaniem nikotyny lub prezentacją bodźca rodowiskowego kojarzonego z nikotyną. Poszczególne etapy neurogenezy badane będą za pomocą metod immunohistochemicznych oraz immunofluorescencji.

Wyniki badań uzyskanych w niniejszym projekcie mogą doprowadzić do odnalezienia nowej strategii leczenia nikotynizmu u ludzi oraz poszerzyć wiedzę w zakresie molekularnych mechanizmów uruchamiających zachowania poszukiwawcze nikotyny.