

STRESZCZENIE POPULARNO-NAUKOWE

1. Cel naukowy projektu

Według „hipotezy programowania płodu” zaproponowanej przez dr Davida Barker`a czynniki środowiska, takie jak dieta matki podczas ciąży i karmienia, determinują patologie pojawiające się w późniejszych okresach życia. Nieprawidłowe odżywianie matki (dieta bogato-/ubogo- węglowodanowa, białkowa, tłuszczowa) mogą predysponować do rozwoju otyłości, cukrzycy typu 2, depresji czy nasilonej impulsywności. Czynniki te z kolei mogą zwiększać podatność na nadużywanie substancji psychoaktywnych i w konsekwencji prowadzić do uzależnienia.

Badania translacyjne sugerują, że dieta wysokotłuszczowa w wieku młodocianym i dojrzałym może indukować zaburzenia w funkcjonowaniu mózgu, m.in. uzależnienie od substancji psychoaktywnych. Dotychczas przeprowadzone badania przedkliniczne dowodzą także, że dieta matki zmienia fenotyp zarówno młodocianych jak i dorosłych zwierząt w kierunku przyjmowania smacznego jedzenia, alkoholu lub nikotyny. Brak jest danych wskazujących na zależność między rodzajem przyjmowanego pokarmu przez matkę, a podatnością na rozwój uzależnienia od kokainy u potomstwa.

Celem projektu jest analiza mechanizmów, z udziałem receptorów melanokortynowych typu 4 (MC4), warunkujących fenotyp podatności na kokainę u młodocianego potomstwa szczurów których matki karmione były różną dietą. Zamierzamy poznać wpływ diety wysokotłuszczowej, wysokocukrowej i mieszanej stosowanej w czasie ciąży i laktacji na kształtowanie się zależnego od płci fenotypu uzależnienia od kokainy. Ponadto ocenić będziemy rolę receptorów MC4 w nabywaniu i podtrzymywaniu nadużywania kokainy, a także w nawrocie zachowań poszukiwawczych. Odpowiemy również na pytania czy dieta matki może indukować zmiany adaptacyjne w obrębie receptorów MC4 i czy receptory te mogą być biomarkerem mechanizmów predysponujących do uzależnienia od kokainy.

2. Jakie badania będą realizowane

W Pracowni Farmakologii Uzależnień Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie zostaną wykonane badania behawioralne, molekularne i farmakologiczne. Zastosowane procedury behawioralne mają na celu określenie fenotypu prodepresyjnego (test wymuszonego pływania), prołękowego (test podniesionego labiryntu typu zero) oraz analizę zachowań kognitywnych (test rozpoznawania nowego obiektu) i zaburzeń w obrębie układu nagrody warunkujących skłonność do rozwoju nałogu (ocena spożycia smacznego pokarmu i dożylne samopodawanie kokainy oraz wygaszanie/nawrót do nałogu).

Analizy molekularne i neurochemiczne obejmują ocenę ekspresji białka w różnych frakcjach komórkowych (membranowa, cytozolowa, jądrowa) metodą Western blot oraz analizę wiązania krzyżowego receptorów powierzchniowych z użyciem BS³. Manipulacje farmakologiczne polegające na podaniu agonisty i antagonisty receptorów MC4 oraz podaniu wektorów wirusowych w celu wyciszenia lub zwiększenia ich ekspresji pozwolą ocenić rolę receptorów MC4 w różnych fazach uzależnienia od kokainy.

3. Powody podjęcia tematu badawczego

Uzależnienie to poważna choroba ośrodkowego układu nerwowego, która od lat skupia uwagę wielu badaczy ze względu na jej wyniszczający charakter i niezadowalające efekty terapeutyczne. Jednak złożone podłoże tej choroby nie pozwoliło dotychczas na pełne poznanie i zrozumienie jej mechanizmów neurobiologicznych. W proponowanym projekcie z użyciem zwierząt doświadczalnych postanowiliśmy zbadać czy dieta matki może wpływać na kształtowanie fenotypu podatności na uzależnienie od kokainy i czy manipulacje farmakologiczne mogą zmieniać odpowiedź na tę psychoaktywną substancję. Jeśli przyjęte w tym projekcie hipotezy badawcze dotyczące udziału receptorów MC4 w rozwoju uzależnienia potwierdzą się, wówczas uzyskane wyniki pozwolą na wyznaczenie nowych kierunków badań w zakresie rozwoju ukierunkowanej farmakoterapii uzależnienia od kokainy. Wierzymy, że nasz wielopłaszczyznowy przedkliniczny projekt może pomóc w opracowaniu odpowiednich zaleceń żywieniowych dla matek, co w konsekwencji może pozwolić na ograniczenie wśród potomstwa częstości występowania fenotypu podatnego na uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Podobnie jak nadużywane substancje psychoaktywne, naturalne nagrody (np. pokarm, seks) wytwarzają zachowania adaptacyjne w mózgu, dlatego otrzymane wyniki mogą przyczynić się do odkrycia nowych „ogólnych” strategii terapeutycznych. Zatem, wyniki niniejszego projektu mogą wpłynąć w przyszłości na zmniejszenie szkód medycznych, społecznych i ekonomicznych.