

Syntetyczne katynony (SK) to jedna z najbardziej rozpowszechnionych grup nowych substancji psychoaktywnych, które pojawiły się na rynku w drugiej połowie lat 2000. Związki te zostały zsyntetyzowane poprzez modyfikację katynonu, substancji obecnej w liściach roślin rosnących w Afryce Wschodniej. Dzięki zdolności do interakcji z białkami transporterowymi dla neuroprzekazników monoaminowych (związków chemicznych odpowiedzialnych za funkcjonowanie mózgu), SK wywołują efekty psychostymulujące, podobne do działania starych narkotyków, takich jak metamfetamina czy kokaina. Wielokrotne przyjmowanie SK może skutkować rozwojem silnego uzależnienia. 3,4-metylenodioksympirowaleron (MDPV) jest jednym z najsilniejszych i najbardziej uzależniających ze wszystkich SK. Uzależniające właściwości MDPV zostały udokumentowane u ludzi, a także w eksperymentach z wykorzystaniem gryzoni laboratoryjnych, takich jak myszy i szczury.

W ostatnich latach opublikowano wiele badań wykazujących skuteczne hamowanie rozwoju uzależnienia przez dwa leki stosowane w profilaktyce odrzucania przeszczepionych narządów: rapamycyny i takrolimusu (FK506). Związki te znosiły zachowania związane z uzależnieniem u myszy i szczurów, którym podawano kokainę lub metamfetaminę. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest jasny, ponieważ oba leki oddziałują z wieloma celami, takimi jak mechanistyczny cel rapamycyny (mTOR) i kalcyneuryna, za pośrednictwem tworzenia trójskładnikowych kompleksów z białkami należącymi do immunofilin, tj. FKBP12, FKBP51, FKBP52. Niestety rapamycyna i takrolimus mają właściwości immunosupresyjne, co oznacza, że blokują funkcje układu odpornościowego, prowadząc do zwiększonego ryzyka poważnych infekcji, co ogranicza ich zastosowanie w leczeniu uzależnień. Dlatego konieczne jest zidentyfikowanie nowego mechanizmu działania dla przyszłych terapii stosowanych w uzależnieniach. FKBP51 (białko 51 wiążące FK506) jest znane głównie jako regulator receptorów glukokortykoidowych (GR), z którymi tworzy pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego, modyfikując fizjologiczne działanie hormonów uwalnianych z kory nadnerczy, takich jak kortyzol. Co istotne, białko FKBP51 oddziałuje z rapamycyną i takrolimusem z dużym powinowactwem. Tym samym jest zaangażowane w ich mechanizmy działania i pośredniczy w efektach wywoływanych przez te leki. Ponadto, FKBP51 pełni szereg fizjologicznych funkcji niezależnych od rapamycyny i takrolimusu, poprzez które może ingerować w mechanizmy rozwoju uzależnienia. Selektywny inhibitor FKBP51, małowcząsteczkowy związek o nazwie SAFit2 został niedawno opracowany i wykazał obiecujące wyniki w badaniach związanych z uzależnieniem od alkoholu, kokainy lub morfiny. Jednak trudności w osiągnięciu odpowiedniego stężenia SAFit2 we krwi i mózgu żywych zwierząt ograniczają jego wartość w badaniach i szansę na przyszłe zastosowanie u ludzi. Dlatego ważne jest, aby zweryfikować FKBP51 jako cel dla terapii uzależnień w badaniu potwierdzającym słuszność koncepcji.

Obecny projekt ma na celu zrozumienie roli FKBP51 w uzależnieniu od psychostymulującego MDPV. Zostanie to osiągnięte poprzez badania z wykorzystaniem myszy pozbawionych białka FKBP51 w wyniku interwencji eksperymentalnej (nokaut FKBP51, FKBP51-KO) z uwzględnieniem ich rodzeństwa typu dzikiego (WT) mających normalne poziomy białka FKBP51, wykorzystanego jako grupa kontrolna. Myszy FKBP51-KO są żywotne, płodne i zdrowe, co czyni je przydatnym narzędziem w badaniach przedklinicznych. Rola FKBP51 w uzależnieniu od MDPV zostanie zbadana poprzez ocenę:

- Wpływu pojedynczego podania MDPV na aktywację szlaków sygnałowych związanych z FKBP51 i ekspresję markerów aktywacji neuronów, plastyczności synaptycznej i składników układu dopaminergicznego w strukturach mózgu związanych z uzależnieniem u myszy FKBP51-KO i WT.
- Podatności myszy FKBP51-KO na sensytyzację lokomotoryczną (nasilenie odpowiedzi behawioralnej po wielokrotnym podawaniu) na działanie MDPV z analizą aktywacji szlaków związanych z FKBP51 oraz ekspresji markerów plastyczności synaptycznej i składników układu dopaminergicznego w strukturach mózgu związanych z uzależnieniem.
- Podatności myszy FKBP51-KO na warunkowaną preferencję miejsca pod wpływem MDPV z analizą aktywacji szlaków związanych z FKBP51 oraz ekspresji markerów plastyczności synaptycznej i składników układu dopaminergicznego w strukturach mózgu związanych z uzależnieniem.

Oczekuje się, że przekaznictwo związane z FKBP51 jest aktywowane w mózgach zwierząt, którym podano MDPV. Zatem oczekuje się, że u myszy pozbawionych FKBP51 odpowiedź behawioralna na MDPV jest osłabiona, co wynika ze słabszych zmian molekularnych w ich mózgu w odpowiedzi na MDPV. Proponowany projekt będzie jednym z pierwszych badań nad udziałem FKBP51 w uzależnieniu i pierwszym badaniem z wykorzystaniem myszy FKBP51-KO jako modelu zamiast problematycznych inhibitorów. Ponadto będzie to pierwsze badanie mające na celu zbadanie związku między FKBP51 a nadużywaniem syntetycznych katynonów i jedno z nielicznych, którego celem jest identyfikacja potencjalnego mechanizmu leczenia uzależnienia od SK. Proponowany projekt ma potencjał stworzenia podstaw do badań nad nowymi, obecnie niedostępnymi terapiami uzależnienia od psychostymulujących SK u ludzi. Ponadto wyniki proponowanego projektu można z dużym prawdopodobieństwem uogólnić na inne substancje psychostymulujące, takie jak kokaina czy metamfetamina.