

Bodźce odbierane przez organizm wywołują adaptacje neuronalne, które są kluczowe dla przystosowania do środowiska. Te wywołane przez substancje uzależniające mogą być patologiczne. Większość z nich jest odwracalna, jednak u osób podatnych (około 10-20%) mogą prowadzić do trwałych zmian w strukturze i funkcji synaps, a także do dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego, takich jak dysregulacja obwodu mezikortykolimbicznego (kluczowy element układu nagrody, który odgrywa istotną rolę w regulacji emocji, motywacji oraz procesów poznawczych związanych z nagradzaniem i karaniem). Uzależnienie od opioidów, szczególnie od fentanylu, bardzo silnego leku przeciwbólowego, jest jednym z najpoważniejszych zagrożeń zdrowotnych, w tym związanych z wysoką śmiertelnością z powodu przedawkowań. Ogromna moc fentanylu, niewłaściwe stosowanie leku przepisywanego na receptę oraz jego dostępność na czarnym rynku przyczyniają się do rozpowszechniania tego uzależnienia, które osiągnęło poziom epidemii w niektórych krajach. Dostępne terapie, przede wszystkim substytucyjne (leczenie metadonem i buprenorfiną), łagodzą objawy i zmniejszają szkody, ale nie prowadzą do całkowitego wyleczenia. Prawdopodobną przyczyną ograniczonej skuteczności tych terapii jest to, że są one ukierunkowane na skutki a nie przyczyny i nie są w stanie odwrócić kluczowych dla rozwoju uzależnienia zmian neuroplastycznych wywołanych przez narkotyki. Ostatnio ponownie rozważono koncepcję psychoterapii wspieranej psychodelikami. Opiera się ona na założeniu, że psychodeliki stymulują neuroplastyczność a w stanie zwiększonej plastyczności mózg jest bardziej podatny na modyfikacje, co może wspierać psychoterapię zaburzeń psychicznych, szczególnie w obszarze kompulsywnych wzorców zachowań.

Nasze wstępne ustalenia sugerują, że psilocybina może oddziaływać z genami związanymi z uzależnieniem od opioidów, a miRNA odgrywa kluczową rolę w tym procesie. Co więcej, nasza analiza wskazuje na potencjalny związek między efektami psilocybiny a układem hormonalnym, podkreślając znaczenie uwzględnienia różnic płciowych w tych interakcjach.

Pomimo rosnącego zainteresowania psilocybiną w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, w tym tych wywołanych przez substancje psychoaktywne, brakuje badań podstawowych dotyczących mechanizmów jej potencjalnego terapeutycznego wpływu na jedno z najgroźniejszych uzależnień – uzależnienie od fentanylu. W tym dynamicznie rozwijającym się obszarze badawczym nasz projekt dostarczy kompleksowych badań na poziomie molekularnym i behawioralnym. Planujemy zastosować prosty model do badania mechanizmów, dzięki którym substancje uzależniające wywołują długotrwałe zmiany – sensytyzację i tolerancję. Ich rozwój będzie monitorowany przy użyciu testów aktywacji lokomotorycznej (LA) oraz odpowiedzi wokalizacji ultradźwiękowej (USV) w paśmie apetytywnym i awersyjnym. USV jest sposobem wyrażania emocji przez gryzonie laboratoryjne, przy czym emocje pozytywne lub negatywne wyrażane są przy różnych częstotliwościach. Testy te będą również oceniały wpływ psilocybiny podanej na różnych etapach procesu sensytyzacji/tolerancji na modulowanie tych efektów. Jednej grupie psilocybina zostanie podana przed wytworzeniem sensytyzacji, aby sprawdzić, czy może ona zapobiec rozwojowi neuroadaptacyjnych zmian wywołanych przez fentanyl. Potencjał psilocybiny do blokowania zmian neuroplastycznych jest istotny z uwagi na jej potencjalną zdolność do zapobiegania rozwojowi uzależnienia u osób otrzymujących przewlekłą terapię przeciwbólową. Inna grupa otrzyma psilocybinę po wytworzeniu sensytyzacji/tolerancji, po czym szczury będą ekspozowane na środowisko, w którym otrzymywały fentanyl, aby wygasić skojarzenia związane z narkotykiem. Na podstawie odpowiedzi na kontekst oraz na przypominającą dawkę fentanylu oceniana będzie zdolność psilocybiny do wspomagania wygaszania neuroadaptacyjnych zmian wywołanych wielokrotnymi podaniami fentanylu. Ze względu na różnice płciowe w reakcjach na fentanyl i psilocybinę oraz na zwiększoną podatność na uzależnienie u kobiet, badanie będzie przeprowadzone na samcach i samicach szczurów z uwzględnieniem fazy cyklu rui. Zmiany biologiczne będą oceniane w obszarach mózgu kluczowych dla rozwoju uzależnienia na podstawie analizy parametrów związanych z aktywnością układów opioidowego, dopaminergicznego, serotonergicznego, glutaminergicznego, rozrodczego, a także analizy markerów neuroplastyczności. Zintegrowana analiza bioinformatyczna przyczyni się do lepszego zrozumienia czynników zaangażowanych w procesy związane z uzależnieniem od fentanylu oraz mechanizmów związanych z terapeutycznym działaniem psilocybiny.