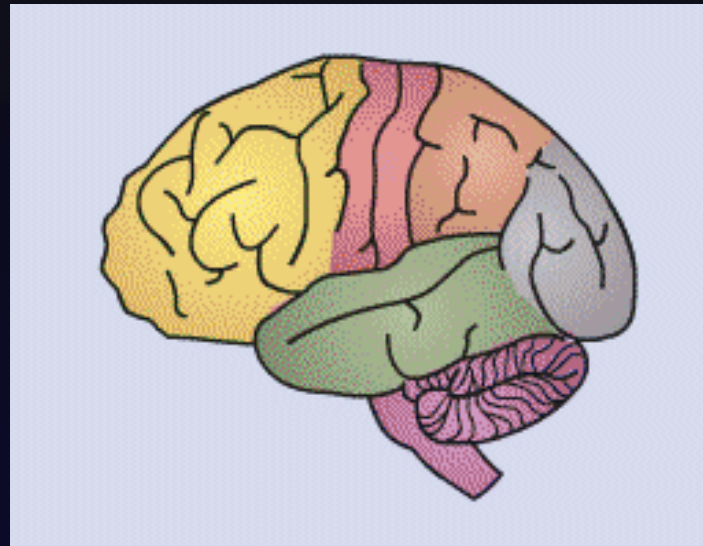


Neurofyziologie a genetika drogové závislosti



Petr Kachlík

Přednáška pro KTvVkZ PdF MU

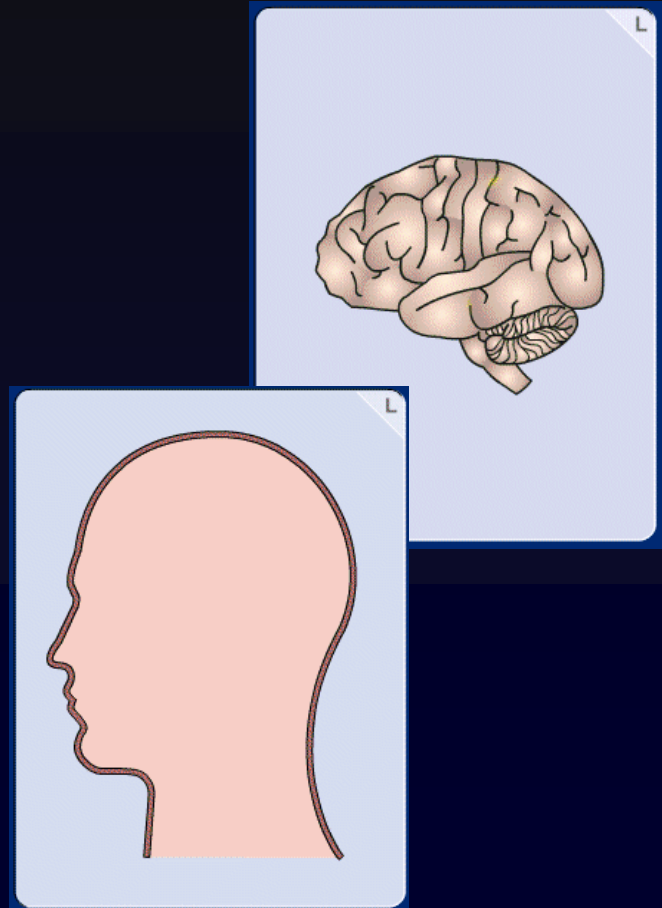
Brno, 11.11.2016

Klíčové oblasti přednášky

- synapse, její struktura a funkce
- ovlivnění synapse drogami
- neurochemický podklad drogové závislosti
- přímá a nepřímá aktivace center slasti, příklady působení vybraných drog
- genetická podmíněnost závislostního chování
- možnosti její detekce a využití v prevenci

Obecně

- součástí mozku a míchy je více než 100 miliard neuronů
- neurony tvoří, převádějí a zpracovávají nervové vzruchy



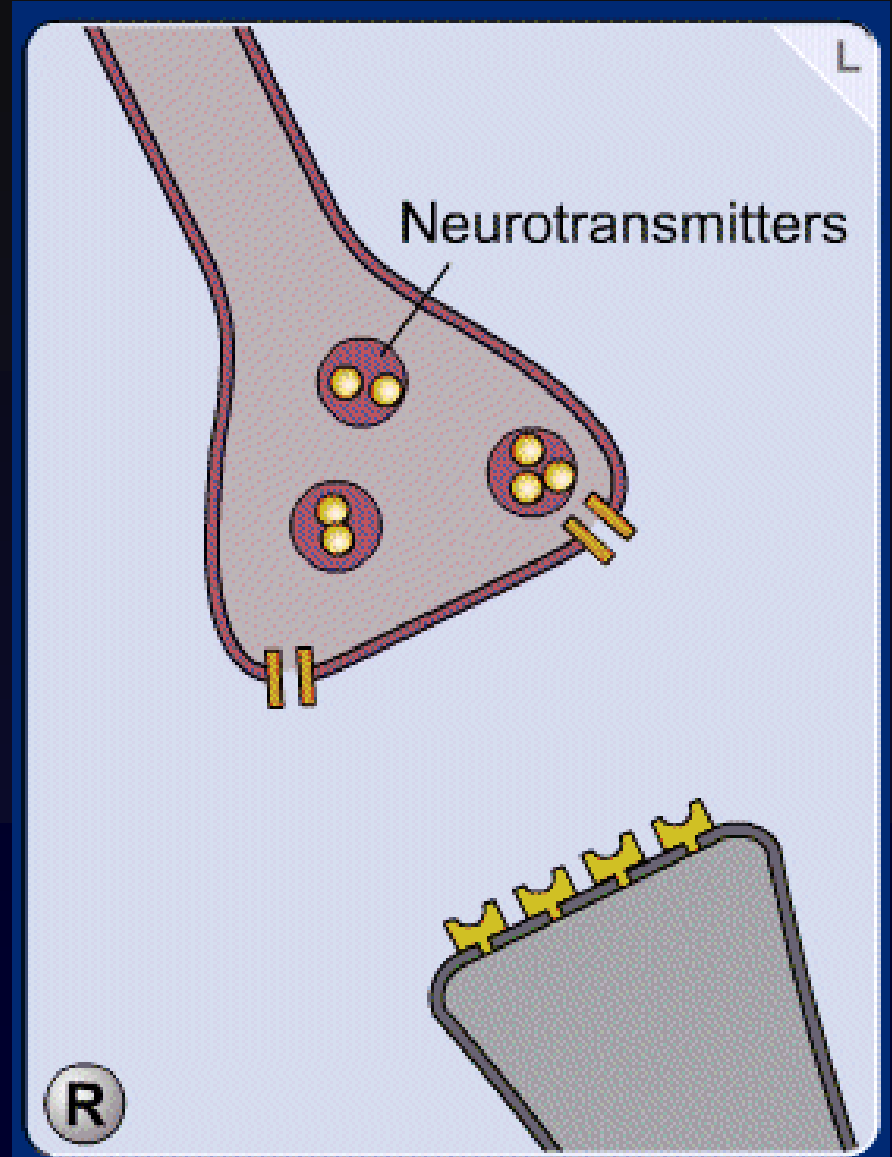
Neuron

- buněčné tělo (organely, DNA)
- neurit/axon (jeden, dlouhý, přenos signálu k dalším buňkám)
- dendrity (více, krátké, snímání signálů od jiných neuronů)

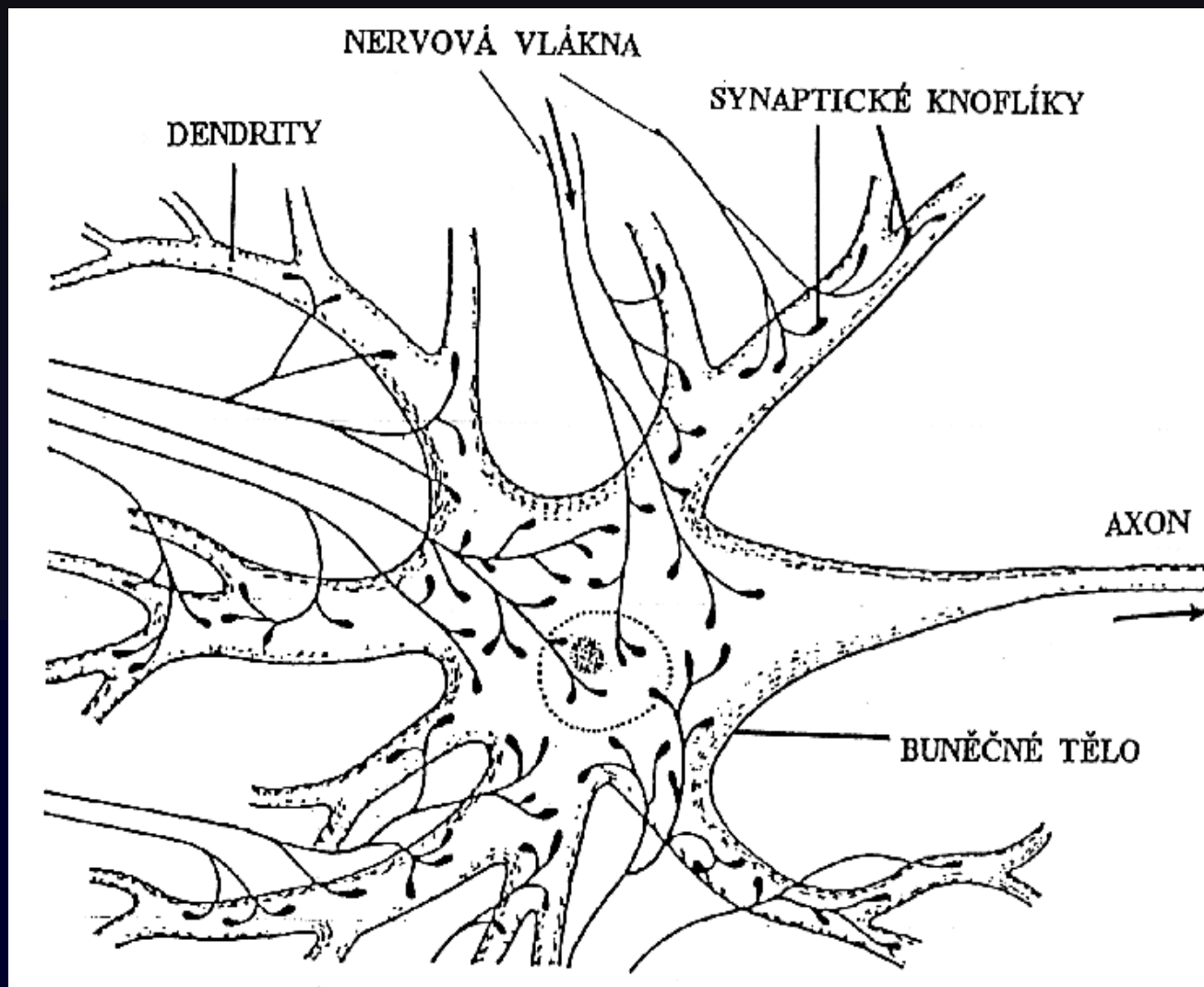


Synapse

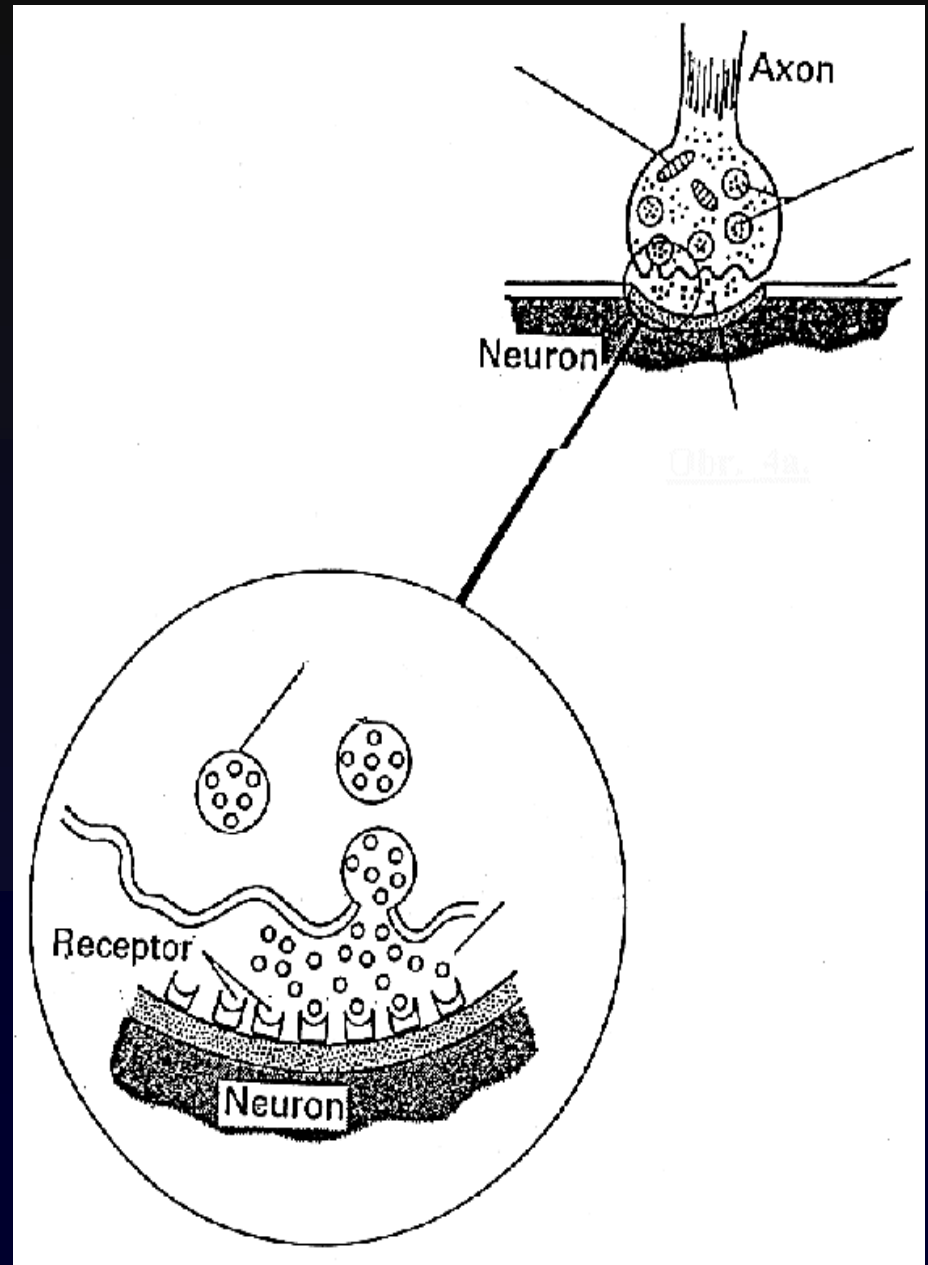
- neurotransmitery (nervové přenašeče)
- skladba: pre- a postsynaptická část, synaptická štěrbinavelikost řádově v nm, receptory, vesikuly
- synapsí až 10^4 na jeden neuron dle lokalizace
- nejčastěji: axon-soma, axon-axon, axon-dendrit



Nervový vzruch je přenášen chemickou látkou, tzv. mediátorem. Jednotlivé nervové buňky si jej předávají v tzv. zápojích (synapsích). Na těle jedné nervové buňky je jich zakotveno až několik tisíc.

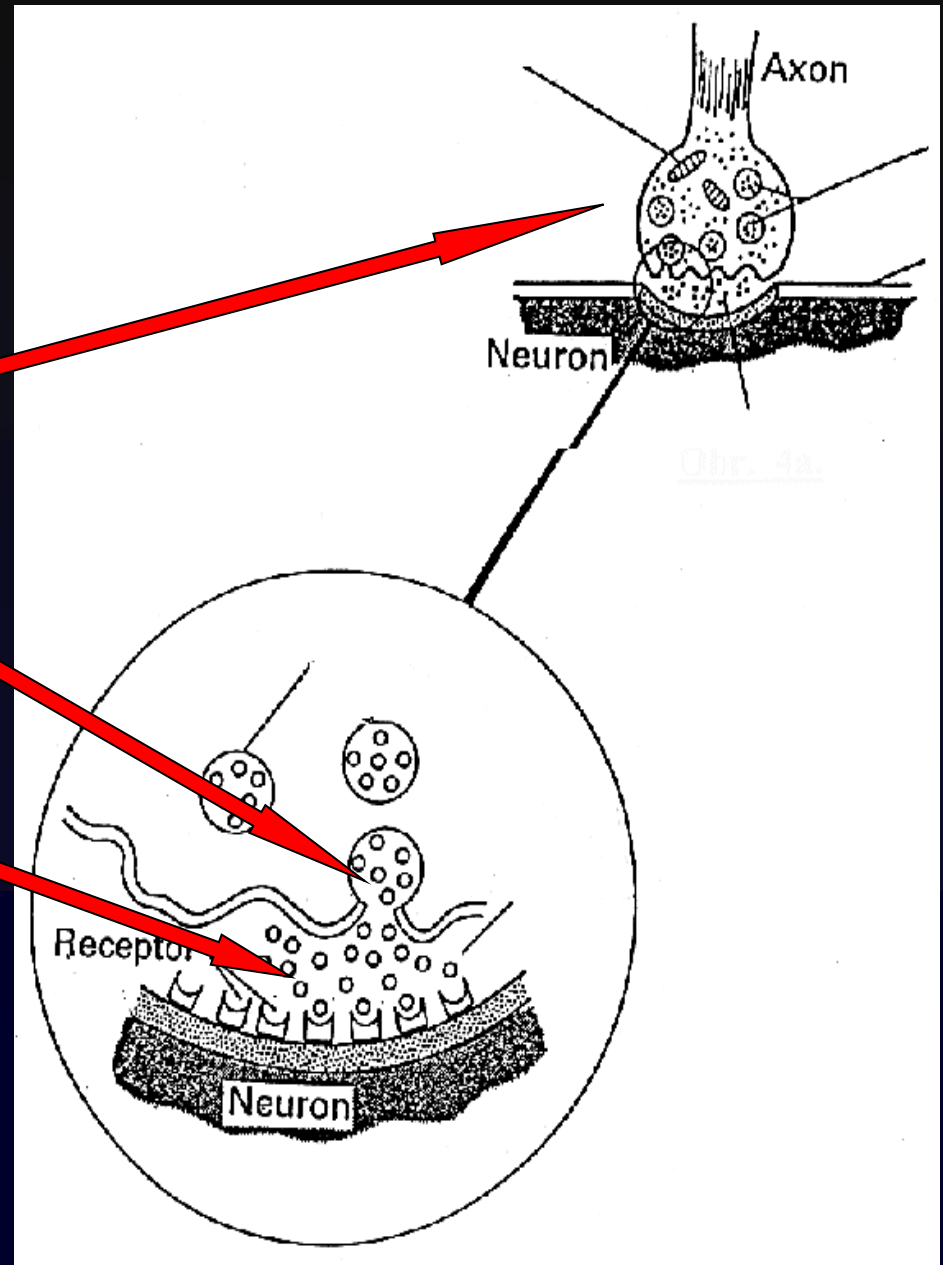


Detailní pohled na synapsi ukazuje, že vlákno (axon), přivádějící nervový vzruch od předchozí nervové buňky, se na těle neuronu přijímajícího vzruch rozšíří a vytvoří tzv. **synaptický knoflík**.

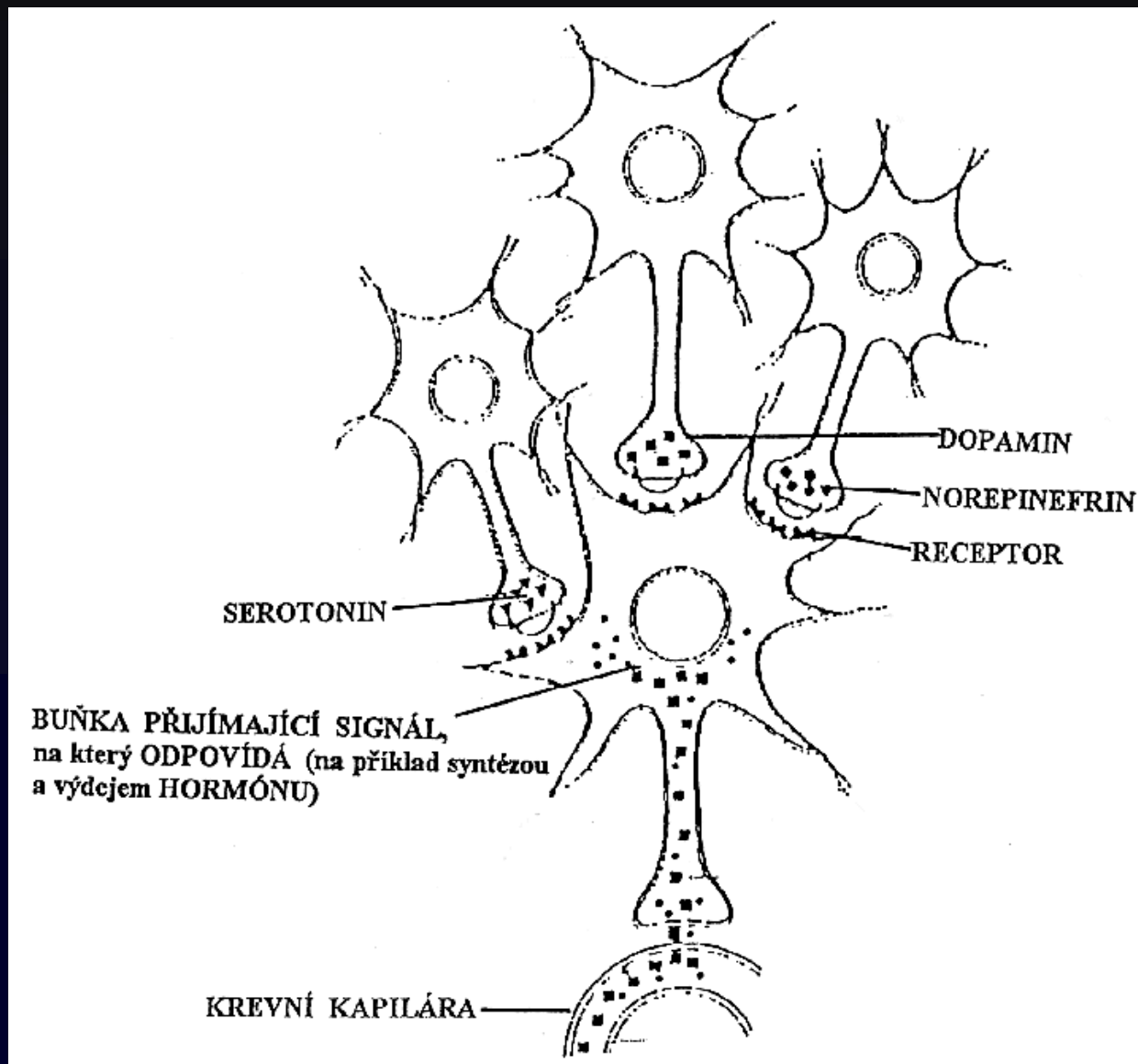


Fáze přenosu vzruchu synapsí

- zkoncentrování měchýřků s neurotransmiterem v synaptickém knoflíku
- splynutí membrány těchto měchýřků s membránou axonu
- rozrušení membrány měchýřků a jejich rozevření, uvolnění mediátoru do štěrbiny mezi axonem a tělem buňky
- mediátor funguje jako tzv. „první posel“, bezprostředně informuje buňku o změnách jejího okolí



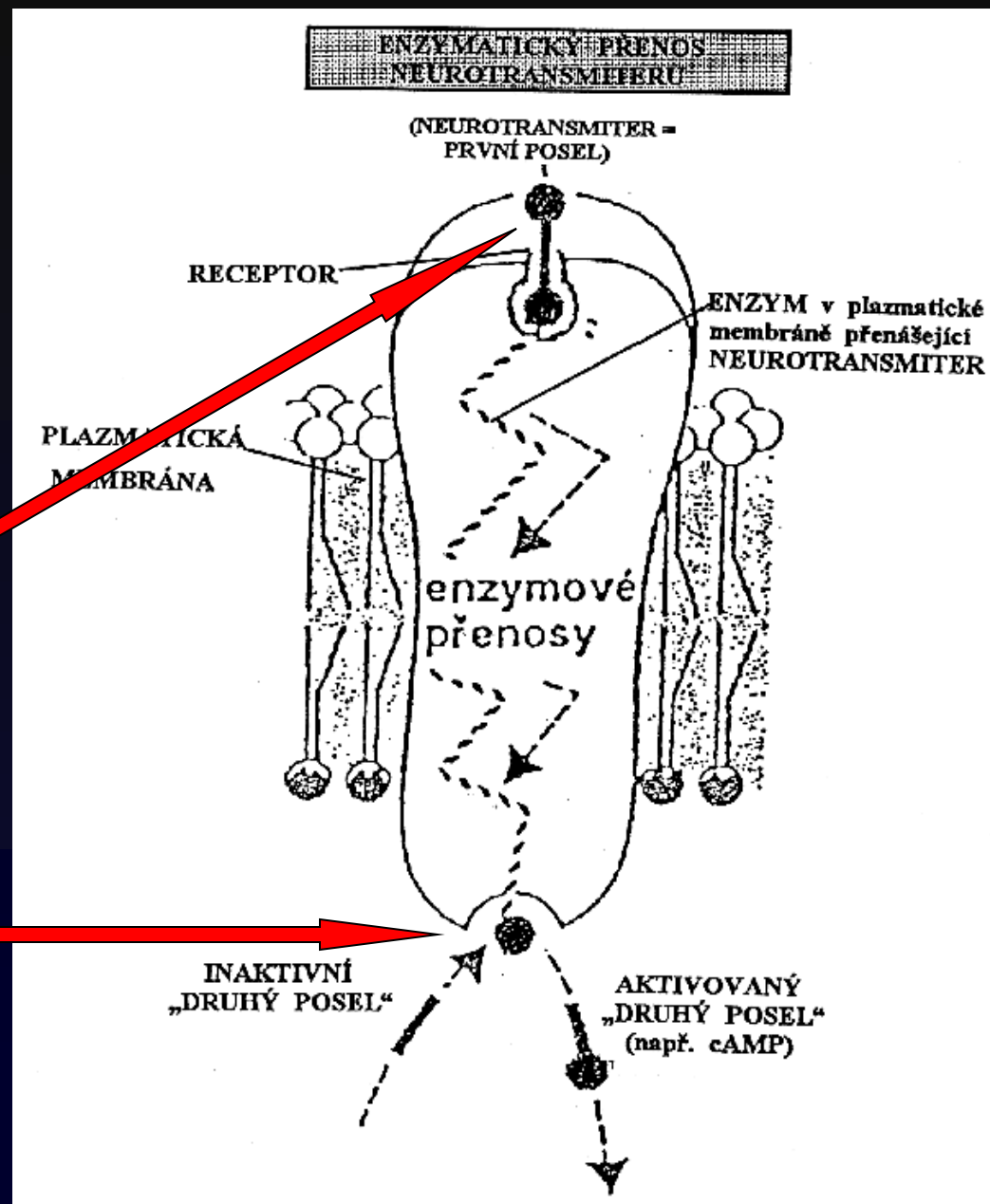
V plazmatické membráně neuronu jsou zakotveny receptory různých typů.



Každý typ receptoru má přísně specifickou funkci a je určen pouze pro jeden určitý druh mediátoru („klíč-zámek“).

Nejprve se mediátor naváže na svůj typ receptoru.

Vazba vede ke změně struktury receptoru, čímž se změní jemné uspořádání nitrobuňčné vrstvy plazmatické membrány, jež uvnitř buňky odstartuje řetěz biochemických reakcí.



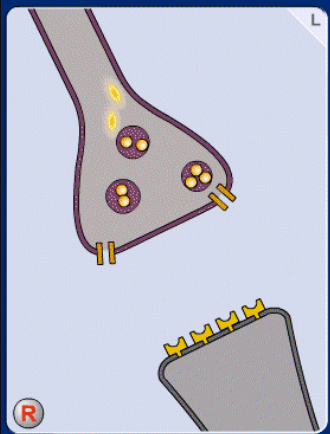
Konečnou reakcí je vznik konkrétního biochemického produktu, který buňku opouští. Tvorba a vyloučení tohoto produktu je vlastně odpovědí buňky na změnu prostředí.

Je zřejmé, že nutným předpokladem pro správnou a včasnou reakci buňky na změnu prostředí je úspěšný příjem signálu povrchem buňky a jeho předání do nitra buňky.

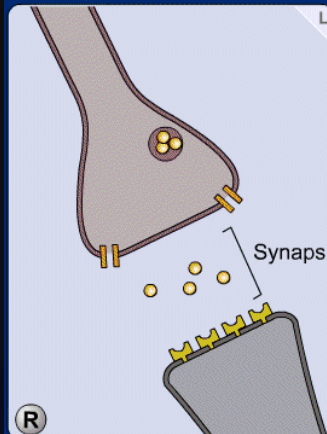
Z hlediska problematiky drogové závislosti jsou zásadní především dva faktory, které musejí bezchybně fungovat:

- 1) chemická struktura receptoru (musí být přísně specifická),
- 2) množství (hustota) receptorových částic zakotvených v plazmatické membráně buňky.

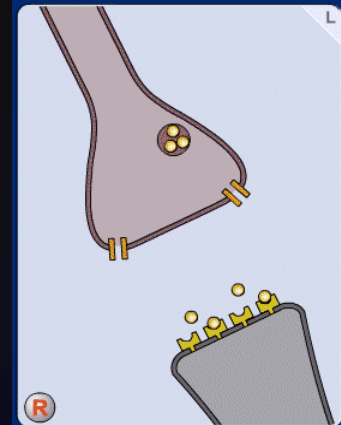
Přenos vzruchu souhrnně



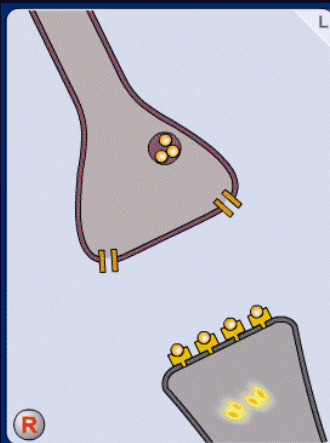
elektrický impuls teče axonem k jeho konci



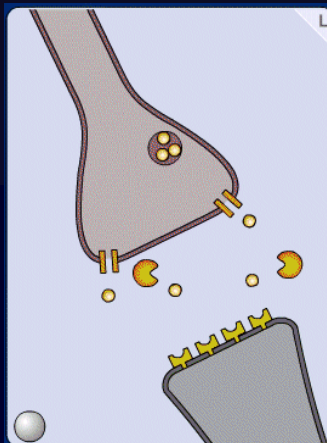
dochází k vylití obsahu synaptických váčků do synaptické štěrbině



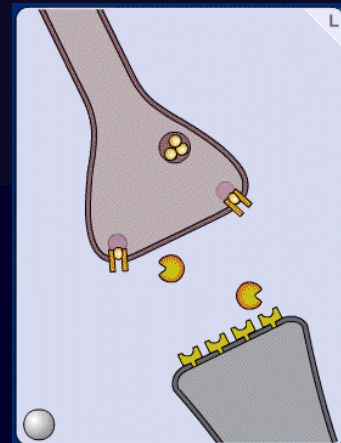
uskutečňuje se vazba neurotransmiteru na receptory



vzniká elektrický signál, který se přenáší dále



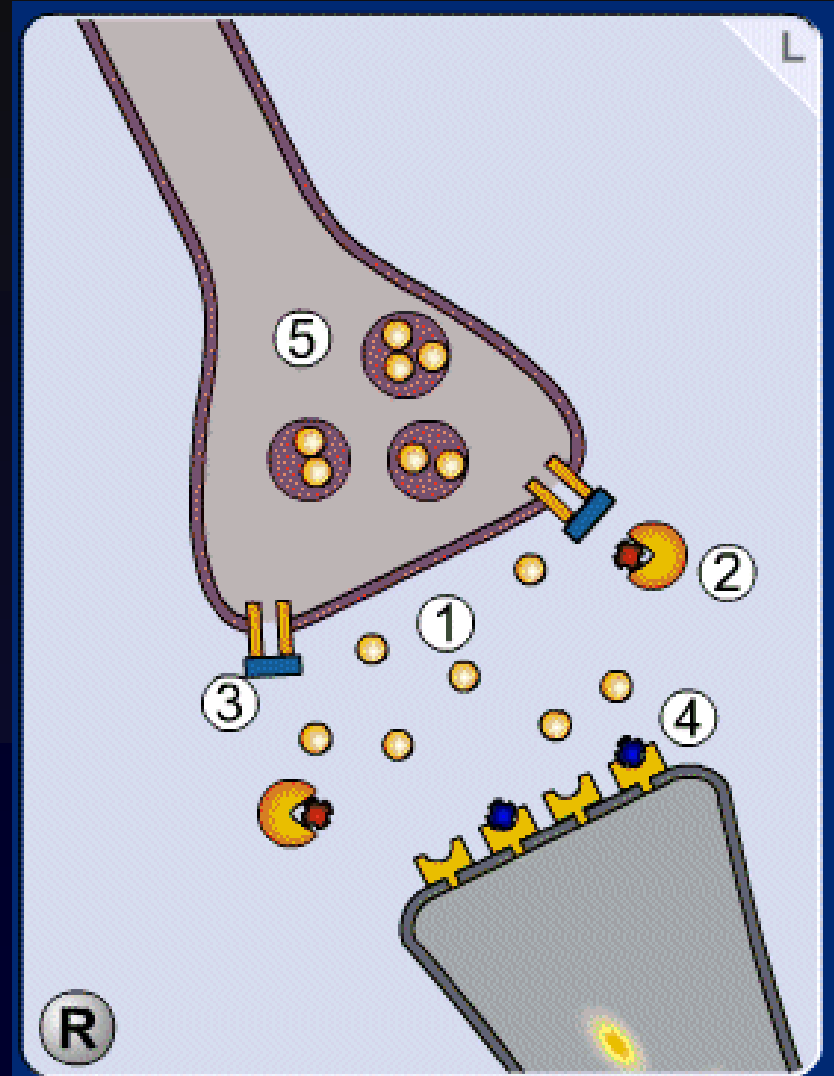
rozpadá se vazba přenašeč-receptor, přenašeč je buď enzymaticky rozložen,...



...nebo je vstřebán axonem (reuptake, reuptake protein)

Působení drog na synapsi

- 1 nárůst množství transmiteru vylitého do synapse (pervitin)
- 2 změna funkce enzymů (inhibice MAO u pervitinu)
- 3 změna reuptake bílkoviny (oslabení u kokainu)
- 4 obsazení receptorů drogou podobnou agonistovi (THC)
- 5 omezení produkce molekul neurotransmiteru

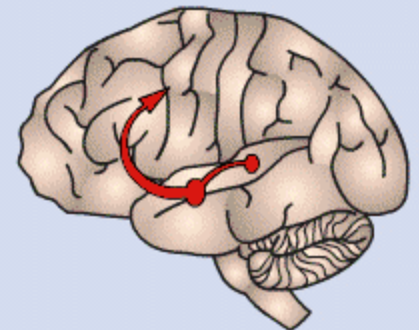
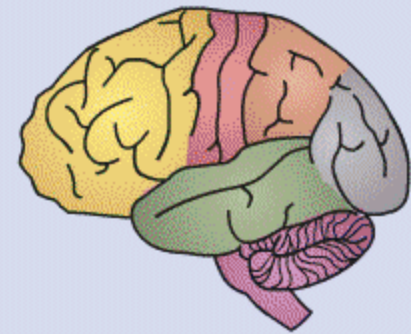


Druhy neurotransmitterů

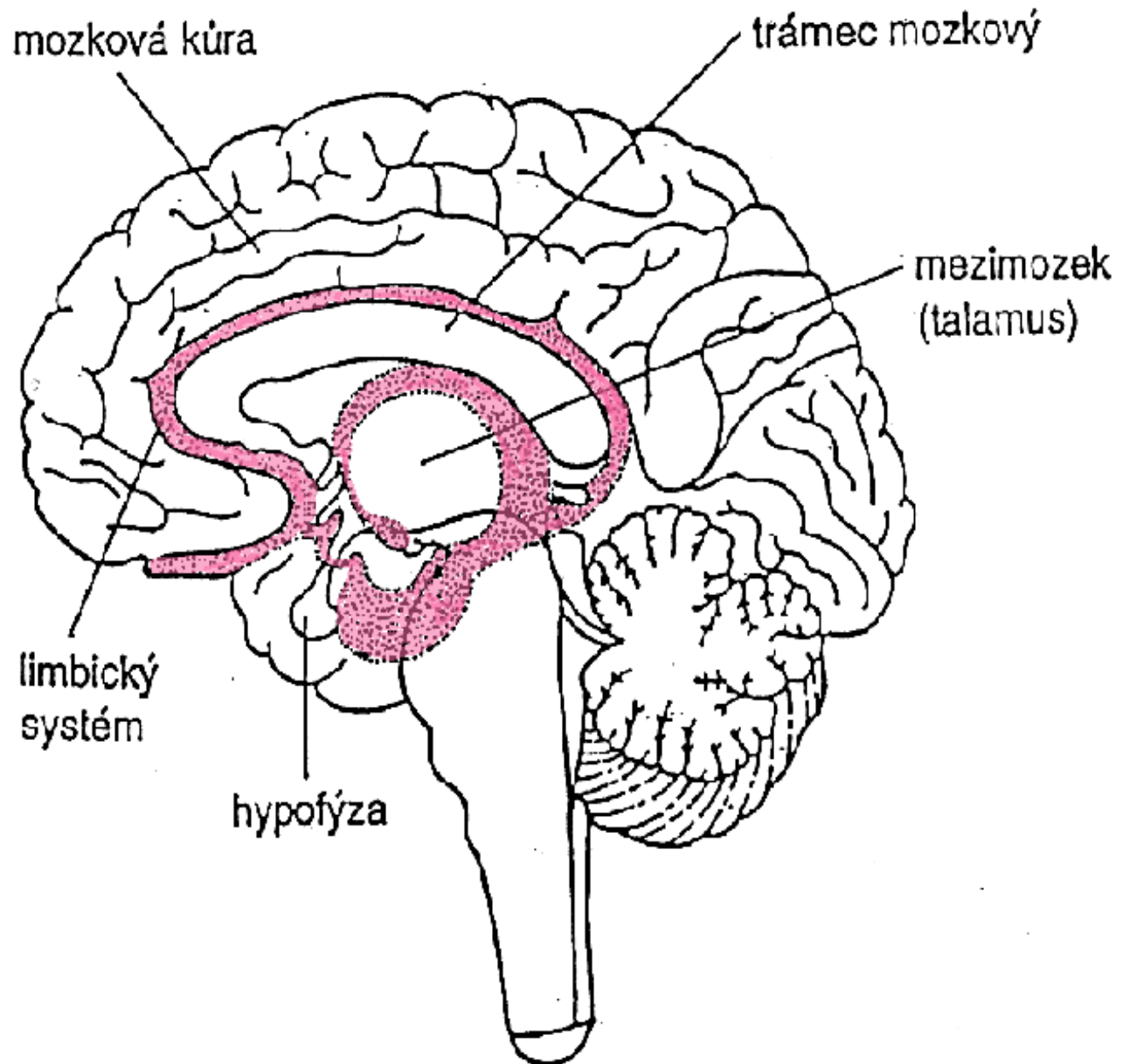
- adrenalin: ↑ ostražitosti, sebejistoty, ↑ SF, DF, stress
- dopamin: aktivace centra odměny v CNS, ↑ slasti, štěstí, spokojenosti, vliv na myšlení, paměť a motoriku
- serotonin (5-HT): nálada, schopnost učení, paměť, chuť, tělesná teplota, aktivita, ↓ působí depresi
- GABA: uklidnění, tišení bolesti, tlumivý účinek v CNS (inhibice)
- substance P: přenos bolesti od receptorů do CNS
- endorfiny: stimulace centra odměny v mozku, tlumení bolesti
- anandamid: paměť, koordinace, duševní rovnováha
- ... v současnosti známo více než 600 látek

Drogy a mozek

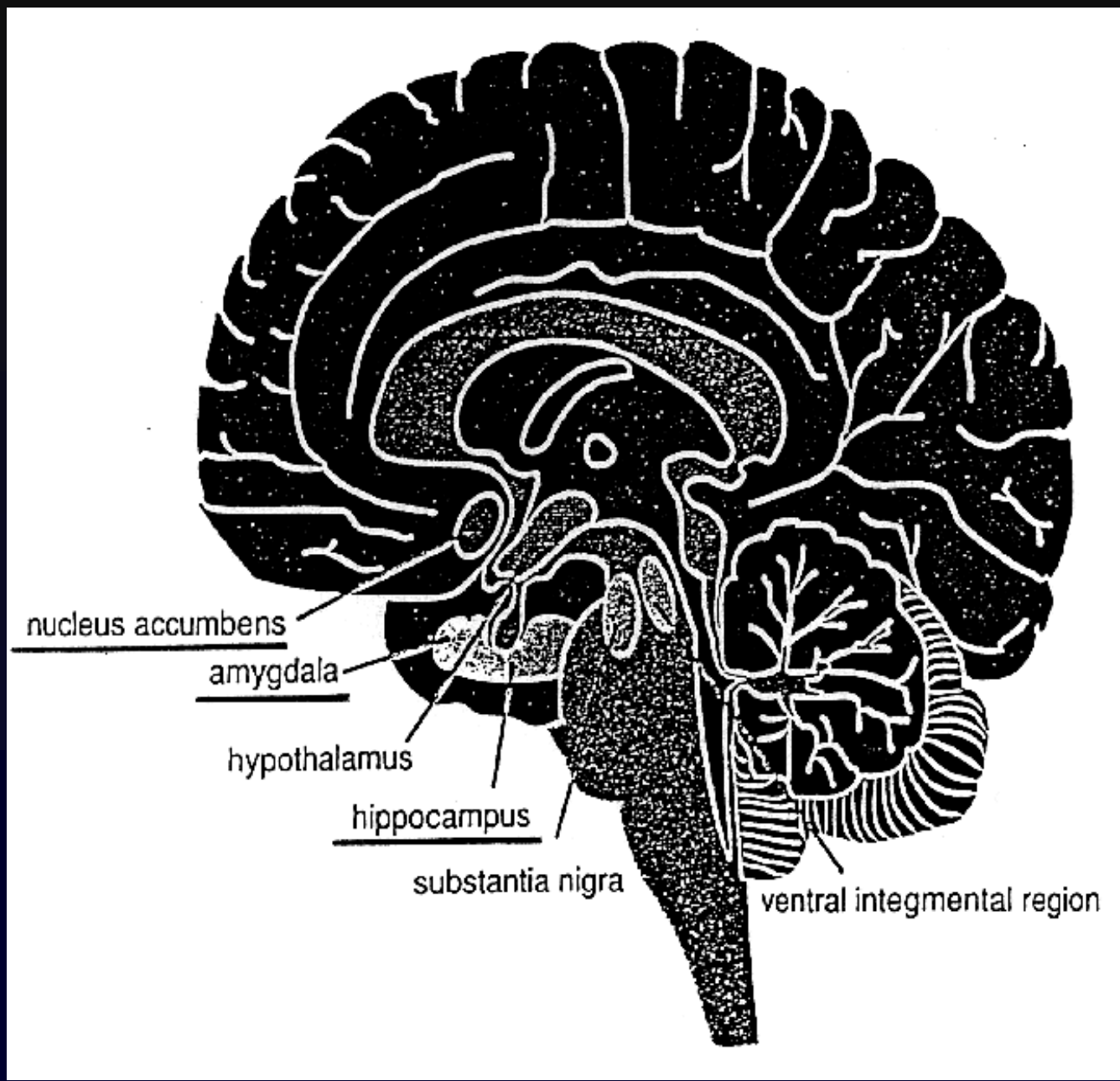
- ovlivnění neurotransmitterových systémů CNS (často více než jednoho současně)
- ovlivnění mozkových funkcí (motorika, vnímání, myšlení, paměť, psychika, vegetativní NS)
- aktivace centra odměny: dopamin (jídlo, pití, sex, též drogy substanční povahy a návykové chování)
- drogy se naváží v CNS (i jinde) na již „připravené“ receptory, poněvadž organismus si tvoří vlastní mediátory molekulárně s drogami shodné či jim podobné



Pro působení drog na CNS jsou klíčové některé oblasti limbického systému mozku, jde o tzv. bazální mozgová jádra – na schématu jsou zdůrazněna růžově



Zejména je to oblast hippocampu, amygdaly a nucleus accumbens. Je známo, že tato centra jsou silně ovlivnitelná drogami.



Bylo zjištěno, že i když alkohol, opioidy, kokain a jiné psychotropní látky působí každá na jinou složku limbického systému, biochemická podstata účinku všech těchto látek je vždy táž: vyplavení neurotransmiteru (mediátoru) dopaminu.

Dopamin hraje nejdůležitější roli v procesu navození naší dobré nálady a duševní rovnováhy.

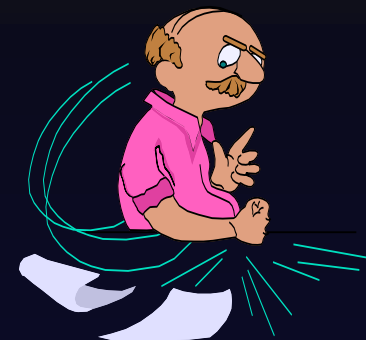
Dopamin spolupracuje úzce s dalšími mediátory, jsou to zejména serotonin, noradrenalin a enkefaliny.

Za fyziologického stavu pracují všechny mediátory koordinovaně, v na sobě navazujících a střídajících se řetězových reakcích vzrušení a útlumu.

Tato součinnost vyústí v tzv. „odměnu“, což je pocit dobré pohody a radosti z různých událostí, které jedinec v průběhu právě uplynulého dne prožil.



Dojde-li však v komunikacích mezi jednotlivými mozkovými buňkami limbického systému k poruše, vzniká u jedince pocit silné nespokojenosti, rozladěnosti, úzkosti, hněvu a následuje nutková touha po něčem, co by tyto nepříjemné pocity odstranilo.

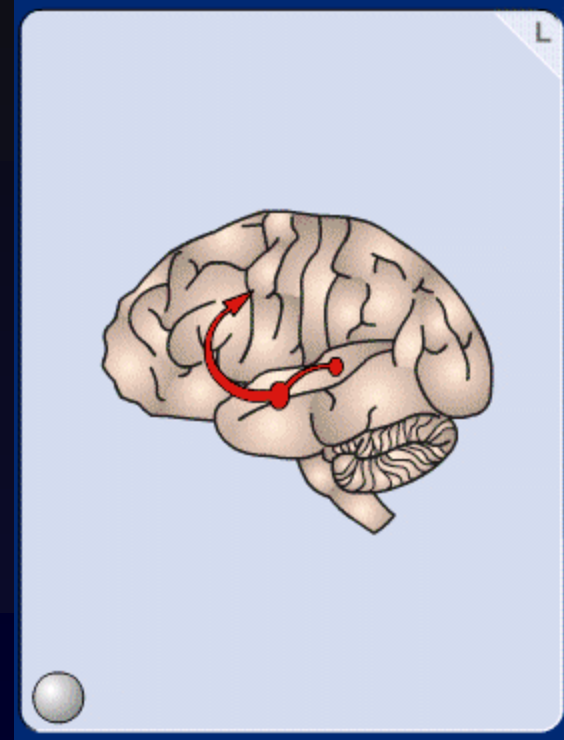


Alkohol, nikotin, řada jiných drog a návykových činností zapříčiní vyplavení dopaminu, což vede k navození chybějícího pocitu dobré pohody a vyrovnanosti.



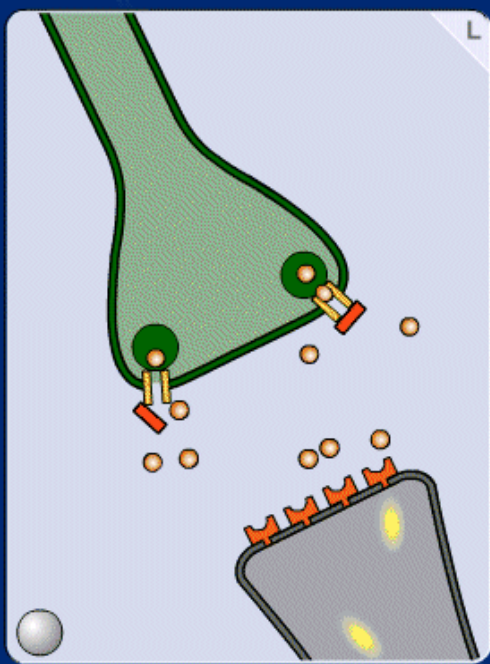
Závislost

- flexibilní tvorba a zánik synapsí v CNS (ovlivňují i drogy), fenomén up- a down regulace
- bažení (craving): dráždění centra odměny v CNS, příjemné pocity, touha po opakování prožitku, psychická závislost
- tolerance: ↑ odbourávání drogy v periférii či v CNS, ↓ množství přenašeče, ↓ počtu receptorů, ↑ množství drogy k dosažení stejného účinku
- začlenění drog do chemismu CNS i celého organismu, vznik a fixace somatické závislosti
- po vysazení drogy ↓ receptorů i transmitteru, změny aktivity enzymů, nutný dostatek času k normalizaci, objevuje se syndrom z odnětí (abstinenční syndrom)

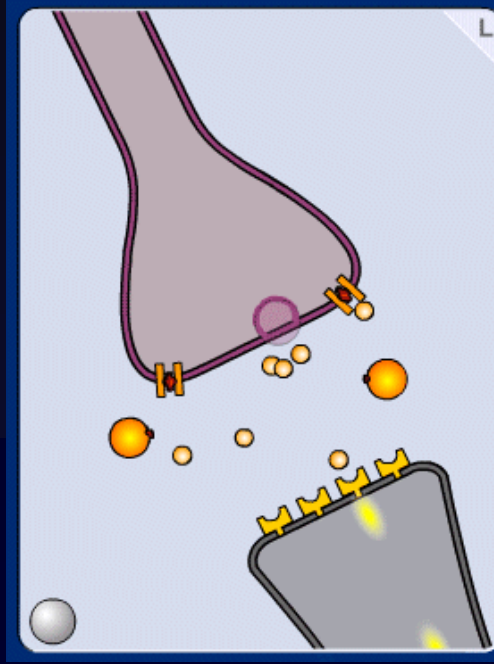


Přímá aktivace center slasti

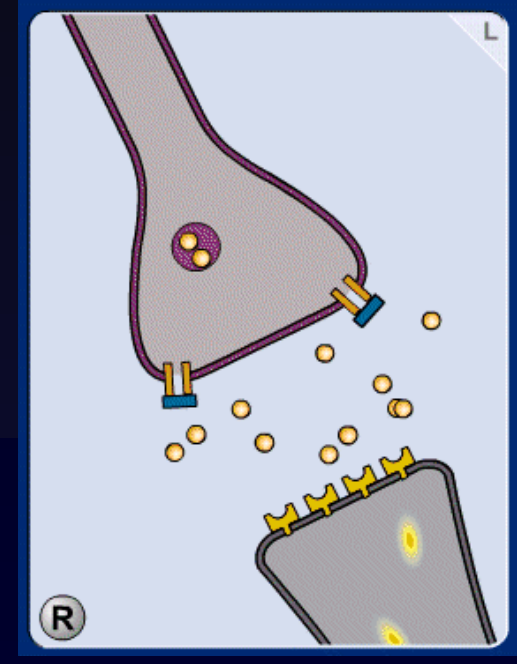
- takto působí např. Extáze, pervitin, kokain
- dochází k zesílení výdeje dopaminu, serotoninu, adrenalinu
- změna a zrychlení řady psychických i fyzických funkcí



XTC blokuje reuptake a zesiluje výlev mediátorů, její chronické užívání poškozuje mozek



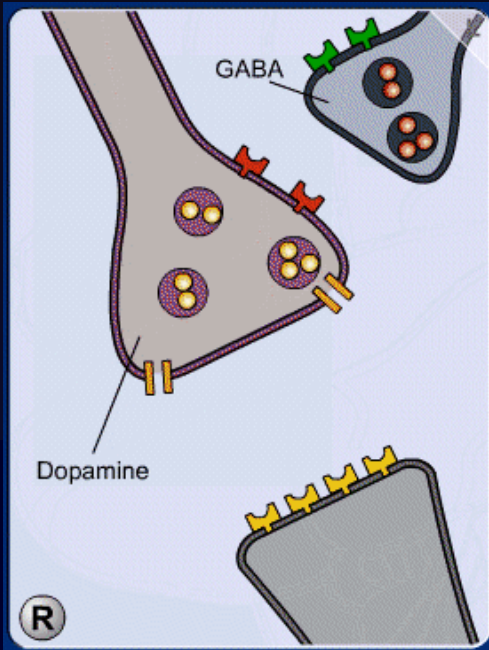
pervitin blokuje reuptake a MAO, zesiluje výlev mediátorů, jeho chronické užívání poškozuje mozek



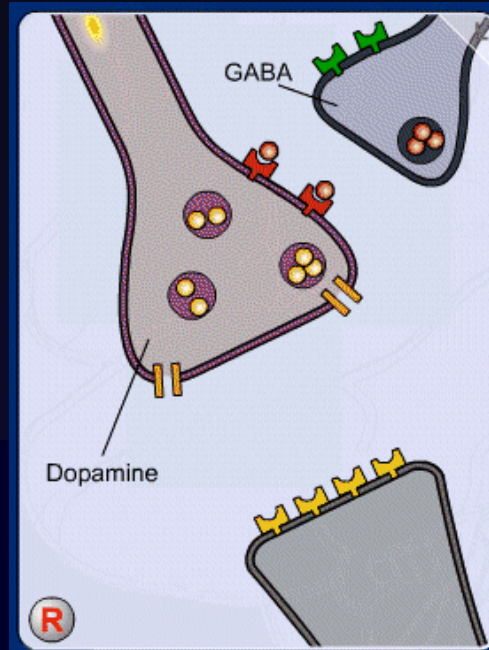
kokain blokuje reuptake a zesiluje výlev mediátorů, jeho chronické užívání poškozuje mozek

Nepřímá aktivace center slasti - konopí

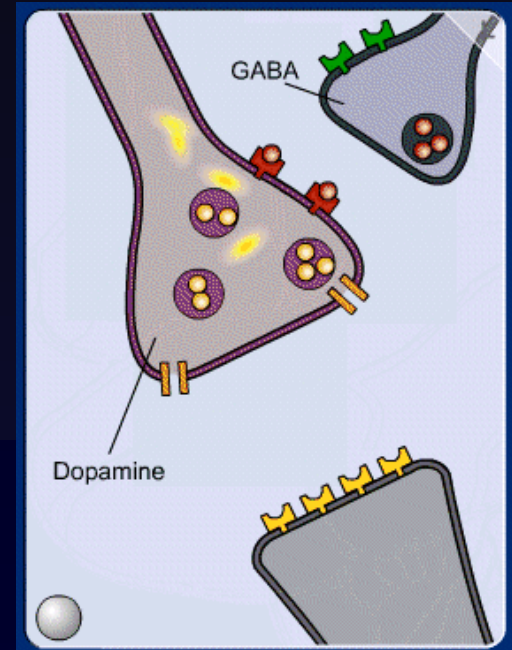
- takto působí marihuana, hašiš, hašišový olej (THC)
- dochází ke kompetici THC s anandamidem, nepřímo k zesílení výdeje dopaminu prostřednictvím GABA systému



sám THC nemůže zvýšit výdej dopaminu, prostředníkem je GABA

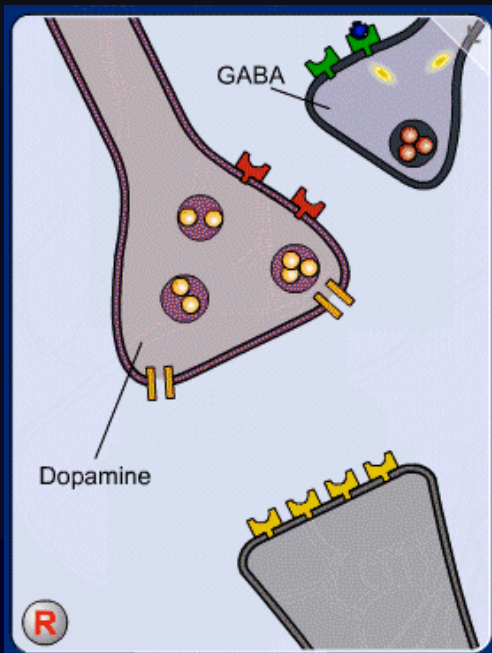


GABA normálně tlumí nepřiměřený výdej dopaminu

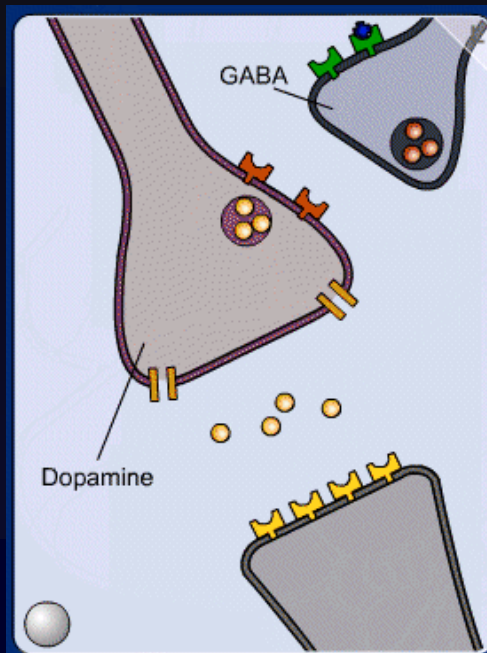


aktivace GABA systému jako otež omezuje dopaminový přenos

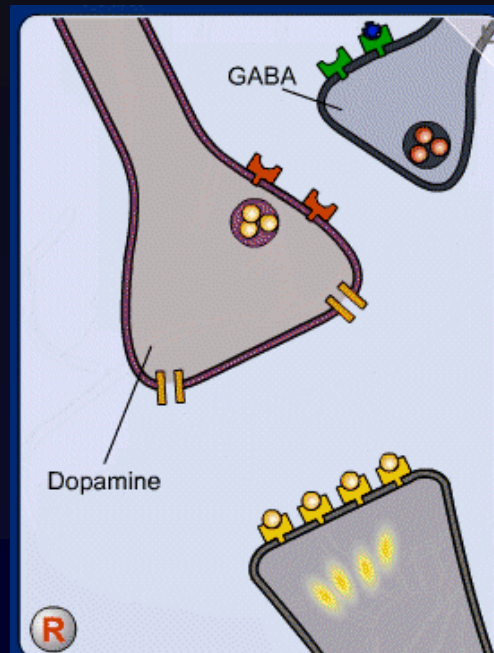
THC a GABA



THC zasahuje tlumivě
do výdeje GABA, ale
neničí CNS



dochází ke zvýšení výdeje
dopaminu



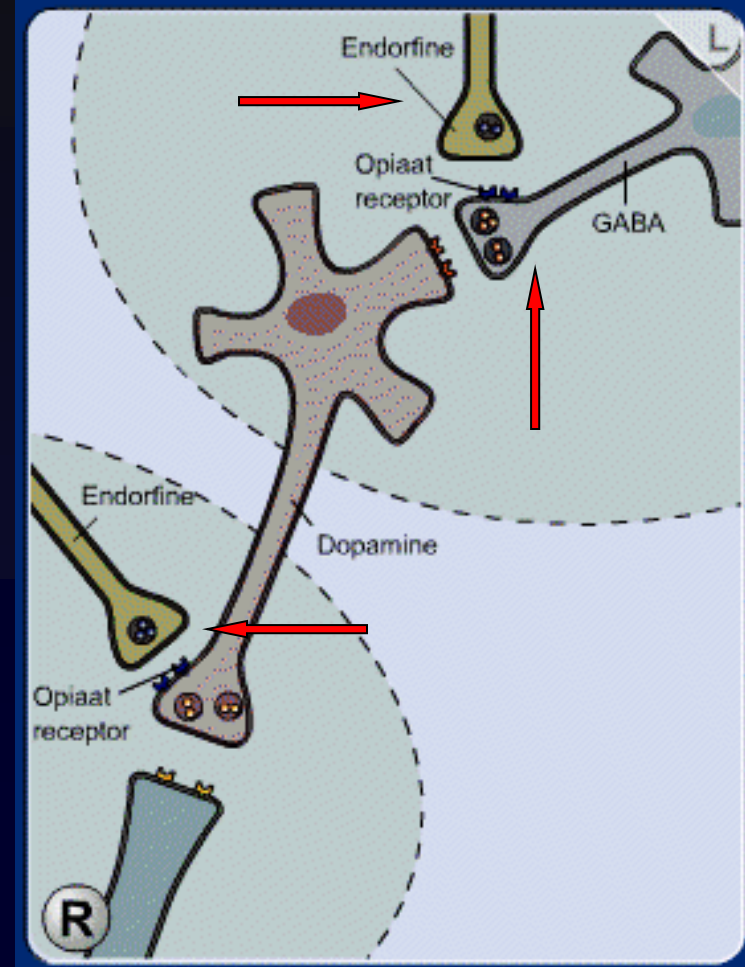
vyšší dávky dopaminu
povzbuzují centrum
odměny v CNS

Nepřímá aktivace center slasti - heroin

- opioidy se užívají jako narkotika a omamné látky (např. opium, heroin, morfin, kodein)
- rozkoš, úleva od bolesti, útlum dechového centra
- opiátové receptory v CNS i periferně v organismu, endorfiny (přirozené látky, tlumení bolesti, rychlý rozklad)
- heroin je v těle měněn na morfin, účinkem napodobuje endorfiny
- endorfiny i heroin nepřímo aktivují centrum odměny v CNS - vyvolání rozkoše, riziko závislosti na opioidech
- endorfiny (krátce) i opioidy (déle) tlumí výdej substance P, mediátoru bolesti
- opioidy působí miózu, tlumí dechové centrum, kašel a peristaltiku GIT, provokují zvracení

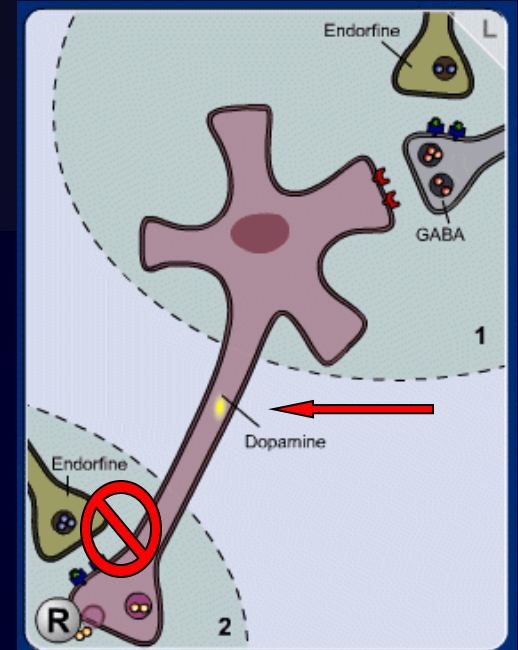
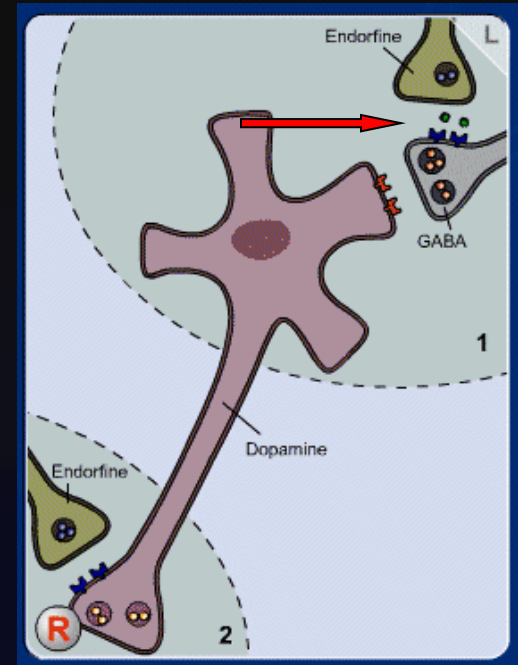
Rozkoš přirozeně navozená endorfiny

- aktivace centra odměny (dopamin)
- nutná součinnost 3 systémů: endorfinového, GABA a dopaminového
- kontinuální produkce dopaminu může být modifikována (GABA ji potlačuje)
- endorfinový systém tlumí sekreci GABA, endorfiny jsou rychle rozloženy
- ↓ GABA znamená ↑ dopaminu, ↑ rozkoš
- endorfiny se kromě GABA neuronů vážou i na dopaminové neurony, tak ↓ dopamin



Rozkoš navozená heroinem

- heroin je v těle metabolizován na morfin
- morfin napodobuje endorfiny a váže se na GABA receptory, čímž ↓ výdej GABA
- dopaminový systém tak může uvolnit ↑ dopaminu, dochází k rozkoši
- na rozdíl od endorfinů je morfin degradován jen pozvolna (pocit rozkoše přetrvává, hladina dopaminu je stále zvýšená)
- morfin se váže i na dopaminové receptory, ale není schopen udržet výdej dopaminu pod kontrolou



Geny a patologické závislosti

Primární protidrogová prevence by byla mnohem efektivnější, kdybychom byli schopni u každého konkrétního jedince stanovit míru nebezpečí (predispozici), se kterou se u něj může vyvinout závislost na drogách.

Jsou definovány zpravidla tři hlavní okruhy kombinujících se příčin, které se na vzniku drogové závislosti podílejí:

- 1) osobnost jedince, která je primárně určena jeho dědičnou výbavou, tj. genotypem;
- 2) vnější vlivy, které genotyp jedince formují ve fenotyp;
- 3) dostupnost a typ drogy.

Již bylo zmíněno, že pro správnou funkci synapse a přenos signálu jsou podstatné specifická chemická struktura receptoru a koncentrace receptorových částic v plazmatické membráně buňky.

Oba tyto faktory jsou DĚDIČNÉ !

V současné době je studováno celkem 5 genů, určujících strukturu a koncentraci dopaminových receptorů v membráně nervových buněk.

Nejznámějším z nich je gen nazvaný D_2 , jehož struktura a lokalizace v našem genotypu byla objevena již v r. 1988 Koobem a Boomem.

V genofondu lidské populace se gen D_2 vyskytuje ve 4 různých formách (alelách): A_1 , A_2 , A_3 , A_4 .

Frekvence výskytu alel A_3 a A_4 je velice nízká.

Strukturu a koncentraci dopaminových receptorů proto určují u většiny lidí alely A_1 a A_2 .

Alela A_2 nese informaci pro vznik optimálního (tj. normálního) počtu receptorových částic a obsahuje ji ve svém genotypu asi 75% jedinců populace.

Alela A_1 kóduje vznik až na 20% sníženého počtu receptorových částic a je obsažena v dědičném základu asi 25% lidí.

Podle toho, jaké alely jedinec zdědí, můžeme v lidské populaci zjistit 3 typy genotypů:



A_1

A_1

homozygoti A_1A_1

A_1

A_2

heterozygoti A_1A_2

A_2

A_2

homozygoti A_2A_2

Homozygoti A_1A_1

- ↓↓↓ počet dopaminových receptorů
- ↓↓↓ aktivita dopaminu v CNS
- vnitřní napětí, rozháranost, osobní nespokojenost
- dávka drogy ↑↑↑ hladinu dopaminu, pocit vyrovnanosti a uvolnění
- po ↓ hladiny dopaminu tato nálada pomine, následuje craving
- silně riziková jedinci, značně inklinující k závislosti

Homozygoti A_2A_2

- dopaminergní aktivita jejich mozku je optimální
- normální koncentrace dopaminu v CNS
- stavy intenzivní tenze a neuspokojení nepocítují
- dávka drogy u nich nevyvolává extrémní zážitek uvolnění až blaha
- jedinci bez zvýšeného rizika závislosti

Američané Blum et al. tento stav pojmenovali "syndromem narušené závislosti na odměně" (RDS, tj. "Reward Deficiency Syndrome").

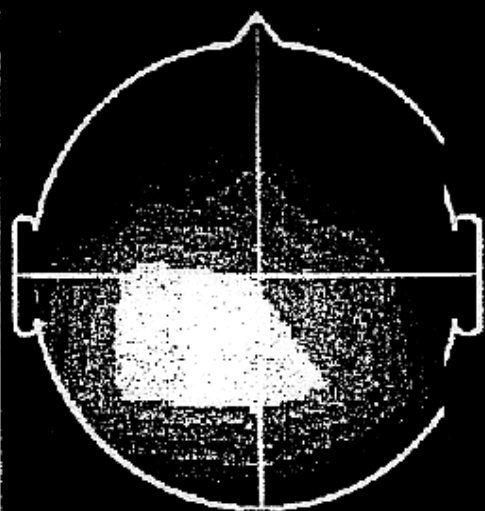
Heterozygoti A_1A_2

- ↓ počet dopaminových receptorů
- ↓ aktivita dopaminu v CNS
- mírnější pocity vnitřní tenze, rozháranosti, nespokojenosti
- dávka drogy ↑ hladinu dopaminu, lepší vyrovnanost a navodí uvolnění
- jedinci za určitých podmínek riziková, silněji inklinující k závislosti

Všechny tři výše popsané genotypy lze poměrně snadno „odkrýt“. Můžeme využít:

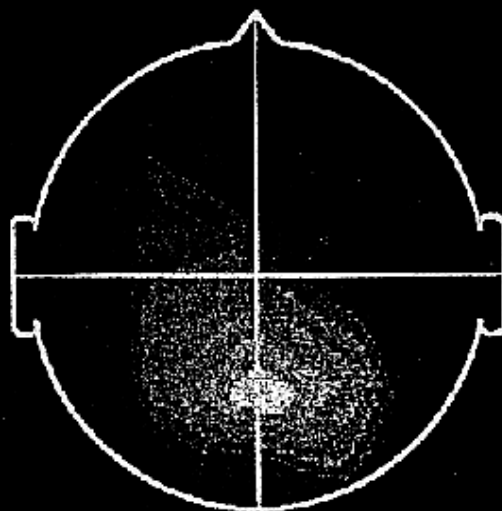
- klasického přímého postupu, tj. vyšetřit DNA, a tím určit genotyp jedince
- kromě toho existuje mnohem jednodušší postup – jistý elektrofyziologický marker, dle něhož můžeme genotyp jedince jednoznačně určit
 - pořizujeme záznam bioelektrické činnosti mozku vyšetřovaného jedince, tzv. elektroencefalogram (EEG) a hodnotíme jej
 - na EEG nám poslouží jako „marker“ změna tzv. vlny P_{300} (jde o zvukový evokovaný potenciál, který se na EEG objeví za určitou dobu po zvukovém podnětu)

Existuje totiž jednoznačná souvislost mezi alelou A_1 (určující snížený počet receptorových částic) a mezi snížením amplitudy vlny P_{300} a prodloužením doby, za kterou se tato vlna na EEG objeví od zaznění zvukového signálu.



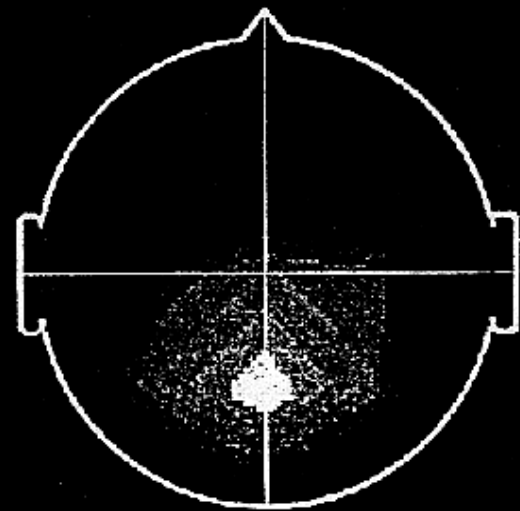
A_2A_2

10 μ V



A_2A_1

7 μ V



A_1A_1

6 μ V

+ DLOUHÁ LATENCE

Homozygoti A_2A_2

- normální doba objevení se vlny P_{300} na EEG, amplituda vlny = $10 \mu V$

• jedinci bez dědičné zátěže

Heterozygoti A_1A_2

- normální doba objevení se vlny P_{300} na EEG, amplituda vlny snížena = $7 \mu V$

• jedinci s mírnou dědičnou zátěží

Homozygoti A_1A_1

- vlna P_{300} se objevuje se zpožděním, amplituda vlny = $6 \mu V$

• jedinci s těžkou dědičnou zátěží



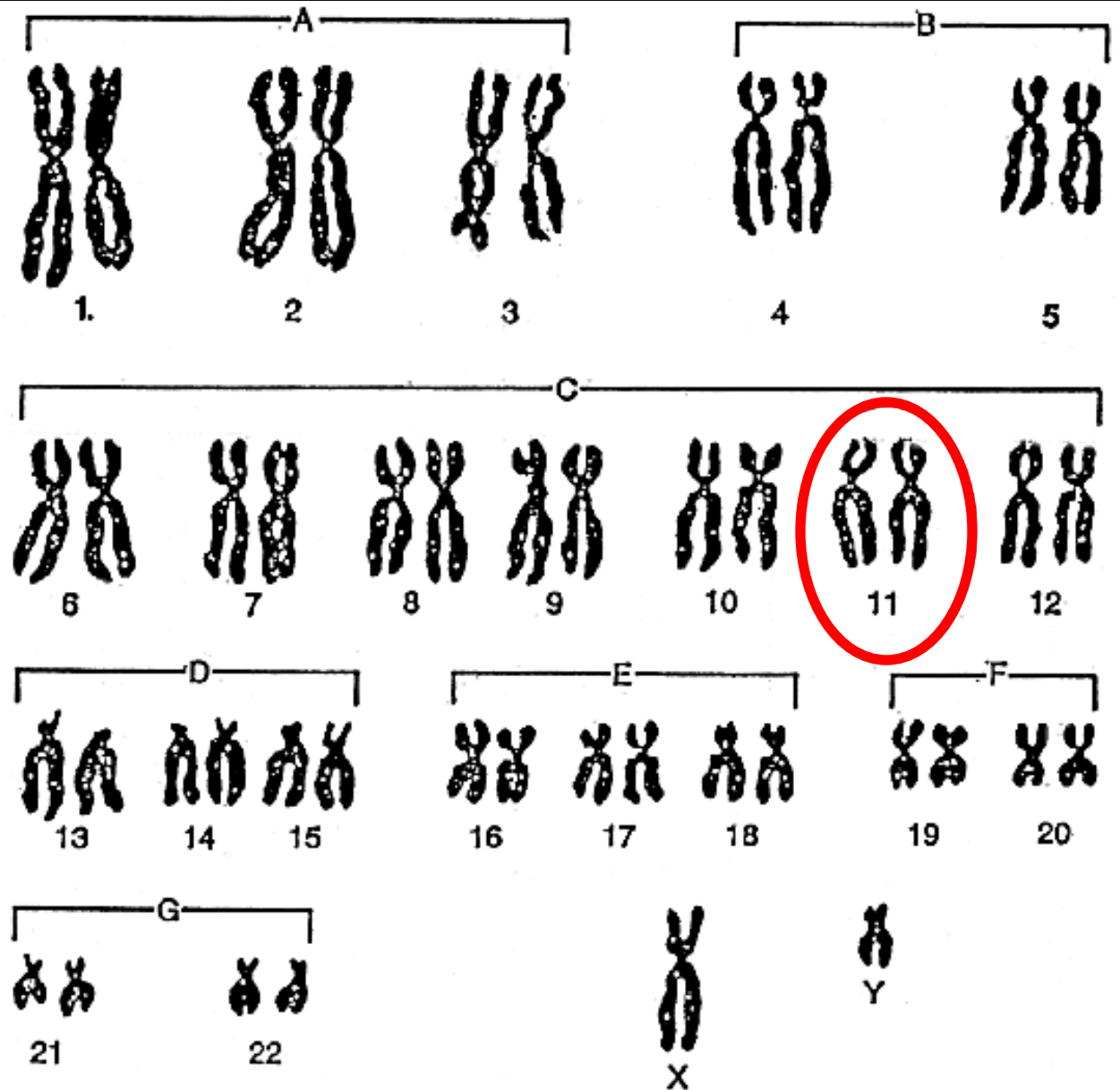
**SKLON K ZÁVISLOSTI
NA DROGÁCH
- nutná cílená primární prevence !**

- některé drogy (např. kokain) působí specificky přímo v místě genu D_2 dopaminového receptoru, tj. na příslušném místě chromozomu č. 11

- dochází ke změně struktury genetické informace, což má za následek jak deformaci struktury receptoru, tak pokles jeho koncentrace

- takový účinek drogy na jedince s genotypem A_1A_1 vyústí v dramatický a rychlý vznik drogové závislosti

- současně tento fakt vysvětluje, proč nemocní vyžadují stále vyšší dávky drogy (růst tolerance)



Přítomnost alely A_1 lze v genotypu snadno dokázat (dle elektrofyziologického markeru či analýzou struktury DNA), což poskytuje možnost zaměřit se v preventivní činnosti na konkrétní jedince, kteří jsou svým genotypem pro vznik závislosti předurčeni.

V poměrně blízké budoucnosti se jeví jako reálné využití metod genového inženýrství, tzn. „oprava“ genotypu jedince resekci nežádoucí alely A_1 a její náhrada alelou A_2 .

Je velmi pravděpodobné, že alela A_1 genu D_2 nebude jedinou příčinou všech uvedených potíží. Důležitou úlohu budou mít i další geny, např. gen D_4 pro dopaminový receptor, další neurotransmitery (zejména serotonin) a jiné faktory.

Kvalifikované a zodpovědné využití uvedených konkrétních znalostí o podílu genotypu na vzniku závislosti nám umožní provádět cíleně zaměřenou a vysoce odbornou primární protidrogovou prevenci.

Zpracováno s využitím:

- KUKLETA, M., ŠULCOVÁ, A. *Texty k přednáškám z neurověd* [on-line]. 1. vyd. Brno: LF MU, 2003, 50 s. Dostupné na:
<<http://www.med.muni.cz/fyziol/texty20.rtf>>.
- FIŠAR, Z., JIRÁK, R. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2001, 316 s. ISBN 80-247-0061-1.
- JELLINEK NL a PREVNET. *Drugs and Brain* [on-line]. Jellinek NL, 2003. Dostupné na:
<<http://www.van-gennip.nl/jellinek/start.htm>>.



Děkuji za Vaši
laskavou pozornost