

Receptorowe mechanizmy uzależnienia od nikotyny

Receptor mechanisms of nicotine dependence

GRAŻYNA CZECHOWSKA^{1/}, AGNIESZKA MĄDRO^{1/}, MARIA KOZICKA^{2/}, MARIA SŁOMKA^{1/}

^{1/} Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Akademia Medyczna, Lublin

^{2/} Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej, Akademia Medyczna, Lublin

Chociaż molekularne mechanizmy uzależnienia od nikotyny nie są dogłębnie poznane to wydaje się, że główną rolę w uzależnieniu odgrywają procesy adaptacji oraz desensytyzacji dopaminergicznej sieci neuronalnej. Wpływ nikotyny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) wiąże się również z jej powinowactwem do cholinergicznym, nikotynowym receptorów neuronalnych (nAChR). Wiązanie nikotyny z nAChR powoduje depolaryzację błony postsynaptycznej neuronu, uwolnienie neuroprzekaźników układu współczulnego i przywspółczulnego. Wzmocniona synteza endogennych neuroprzekaźników powoduje dwa typy wzmocnień. Wzmocnienie pozytywne to: nasilenie odczuwania przyjemności, poprawa funkcji wykonawczych i pamięci. Wzmocnienie negatywne to: zmniejszenie lęku i napięcia, osłabienie apetytu i odczuwania bólu oraz nasilenie objawów abstynencji.

Słowa kluczowe: uzależnienie od nikotyny, receptory nikotynowe

Although molecular mechanisms of nicotine addiction are not well-known, the main role in the addiction is attributed to the adaptation and desensitization processes of the neuronal dopaminergic network. The effect of nicotine on the central nervous system (CNS) results from a great nicotine affinity with nicotinic neuronal cholinergic receptors (nAChR- nicotinic acetylcholine receptors). Binding of nicotine with receptors causes the postsynaptic depolarization of neuron, the release of neurotransmitters of the sympathetic and parasympathetic systems. Nicotine affects the body causing 2 types of reinforcement (negative and positive), which result from the intensified synthesis of various endogenous neurotransmitters. In the area of positive reinforcement memory improvement and improvement of performance are observed. In the area of negative reinforcement: diminished anxiety and tension, alleviation of pain, reduction of hunger and intensification of withdrawal symptoms.

Key words: nicotine dependence, nicotinic acetylcholine receptor

© Probl Hig Epidemiol 2007, 88 (supl.3)

www.phie.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Maria Kozicka

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej
Akademia Medyczna, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
tel. (+48 81) 742 51 54 e-mail: m.kozicka@am.lublin.pl

Rodzaje uzależnienia, tolerancja, zespół odstawienia od nikotyny

Nikotyna wykazuje wszystkie cechy środka uzależniającego a zespół uzależnienia od nikotyny występuje wówczas jeśli pojawią się następujące elementy składowe: silna potrzeba przyjmowania nikotyny, trudności kontrolowania tego zachowania, uporczywe używanie tytoniu wbrew szkodliwym następstwom, zwiększona tolerancja, występowanie objawów zespołu abstynencyjnego [1]. Występują dwa rodzaje zależności od nikotyny: psychiczna i fizyczna.

Zależność psychiczna jest określana jako kompulsywne przyjmowanie nikotyny w celu osiągnięcia przyjemności lub po to aby usunąć złe samopoczucie wywołane brakiem substancji uzależniającej. Czynność palenia ściśle wiąże się z czynnikami natu-

ry psychologicznej, środowiskowej, społecznej a nikotyna działa jako bodziec pozytywny wywołujący przyjemne doznania.

Zależność fizyczna zwana neuroadaptacją polega na występowaniu zaburzeń czynności ustroju po przerwaniu lub ograniczeniu przyjmowania nikotyny. Wiąże się z powstawaniem zespołu abstynencji i rozwojem tolerancji. Zależność fizyczna jest skutkiem komórkowych zmian adaptacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), które dokonują się pod wpływem nikotyny. Zmiany te muszą być kompensowane przyjmowaniem substancji uzależniającej, ponieważ w wyniku jej braku dochodzi do wystąpienia objawów abstynencji.

Tolerancja, która polega na podawaniu coraz większych dawek dla uzyskania podobnego efektu związana jest ze wzrostem aktywności enzymów

metabolizujących nikotynę (tolerancja farmakokinetyczna) albo ze zmianą liczby receptorów dla nikotyny (tolerancja farmakodynamiczna). W wyniku zaprzestania palenia powstają obiektywne i subiektywne objawy odstawienia nikotyny. Do objawów obiektywnych należą: spadek poziomu kortyzolu i katecholamin, zwiększony kaszel, zwolnienie czynności serca, zmiany w zapisie EKG, owrzodzenia jamy ustnej. Objawami subiektywnymi są: drażliwość, niepokój, dysforia, wzmożony apetyt, bezsenność. Objawy powyższe najbardziej są nasilone w czasie pierwszego miesiąca po zaprzestaniu palenia [2,3].

Rola neuronalnych receptorów cholinergicznych nikotynowych (nAChR) w procesie uzależnienia od nikotyny

Wpływ nikotyny na OUN związany jest z jej powinowactwem do nAChR (podtyp alfa4 beta2). Są to receptory jonotropowe. Znajdują się w OUN, mięśniach i zwojach autonomicznych, mają budowę pentameryczną. W skład receptora wchodzi dwie podjednostki alfa 1, po jednej beta 1, delta i gamma lub epsilon. Nikotyna, która stymuluje receptor nikotynowy powoduje depolaryzację błony postsynaptycznej neuronu i uwalnianie neuroprzekazników układu współczulnego i przywspółczulnego. Przewlekła ekspozycja nAChR zawartych w zwojach układu współczulnego i w rdzeniu nadnerczy na nikotynę powoduje wyzwolenie adrenaliny i noradrenaliny co objawia się skurczem naczyń krwionośnych, wzrostem oporu obwodowego, wzrostem stężenia glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Pobudzenie receptorów nikotynowych w zwojach układu parasympatycznego prowadzi do wzrostu napięcia i perystaltyki mięśni gładkich oraz wzrostu wydzielania soku żołądkowego. Aktywacja receptorów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej prowadzi do drżeń mięśniowych a nawet drgawek. Stymulacja receptorów w obszarze OUN wyzwala noradrenalinę w hipokampie, acetylocholinę w jądrze międzykonarowym oraz dopaminę w istocie czarnej [4,5].

Receptory nikotynowe występują w czterech stanach konformacyjnych:

1. stan spoczynkowy R – charakteryzujący się niskim powinowactwem do agonisty i zamkniętym kanałem jonowym,
2. stan aktywny A – o niskim powinowactwie do agonisty i otwartym kanale jonowym,
- 3;4. – stany desensytyzacji I;D o niskiej wrażliwości, zamkniętym kanale jonowym i wysokim powinowactwie do agonistów i antagonistów nAChR.

Z procesami desensytyzacji związana jest reakcja na przewlekłe pobudzenie receptorów nikotyno-

wych agonistą (nikotyną). Na skutek przewlekłej ekspozycji receptorów na nikotynę dochodzi do zjawiska up-regulation, czyli wzrostu liczby receptorów dla nikotyny. Proces ten nie jest związany z syntezą białka receptorowego de novo ponieważ nie idzie w parze ze wzrostem poziomu mRNA. Uważa się, że związany jest on z nasileniem procesu translacji, uaktywnieniem receptorów uśpionych albo ze zwolnieniem degradacji białek receptorowych. Znajomość mechanizmów związanych ze zmianami wrażliwości receptorów nikotynowych może stanowić wielki przełom zarówno w leczeniu uzależnień jak i w terapii chorób otępiennych [6,7,8].

Wpływ nikotyny na neurony dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym

U podstaw zespołu uzależnienia od nikotyny leży działanie wzmacniające, które polega na jej wpływie na neurony dopaminergiczne. Nikotyna działając na presynaptyczne neurony w obszarze brzusznej nakrywki (struktura mózgu) stymuluje wydzielanie dopaminy w jądrze półleżącym połączonym ze strukturami układu limbicznego, który odpowiada za sferę emocjonalną. Wzrost stężenia dopaminy w układzie mezolimbicznym jest odpowiedzialny za uczucie przyjemności, obniżenie apetytu, zmiany nastroju, zmniejszenie lęku i napięcia oraz poprawę pamięci. Zerwanie z nałogiem palenia prowadzi do obniżenia stężenia dopaminy i pojawienia się objawów zespołu odstawiennego. Środek farmakologiczny stosowany w leczeniu zespołu uzależnień od nikotyny powinien w sposób umiarkowany podwyższać stężenie dopaminy w układzie mezolimbicznym, łagodząc objawy odstawienia, a równocześnie powinien blokować dostęp nikotyny do nAChR. Obecnie duże nadzieje wiąże się z verenikliną (Varenicline) – częściowym agonistą receptora nikotynowego i z rimonabantem (Rimonabant) – antagonistą receptora opioidowego CB1. Pierwszy z leków powoduje z jednej strony utrzymanie stabilnego poziomu dopaminy, co przeciwdziała objawom związanym z odstawieniem nikotyny, a z drugiej strony osłabia przyjemność wynikającą z palenia tytoniu. Drugi lek jest nowym selektywnym antagonistą, który wykazując hamujący wpływ na masę ciała byłby polecany dla osób, u których wzrost masy ciała nie jest wskazany. Lekarze i pacjenci wiele nadziei wiążą ze stosowaniem szczepionki przeciw nikotynie. Zawierałaby ona przeciwciała przeciw nikotynie, znajdującej się we krwi podczas palenia papierosa. Obecnie szczepionki przechodzą drugą fazę badań klinicznych i na pewno będą ciekawą propozycją dla innych form leczenia zespołu uzależnień od nikotyny [9,10,11,12,13].

Piśmiennictwo / References

1. Vetulani J. Uzależnienia lekowe, opiaty i środki psychostymulujące. 27 Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN: Mogilany 2005; 67-85
2. Górka D, Zalewska-Kaszuńska J. Molekularne podstawy uzależnień. *Farmacja Polska* 2000; 56(5): 231-234.
3. Pietras T, Górski P. Biologiczne mechanizmy zespołu uzależnienia od nikotyny. *Post Psychiat Neurol* 2004; 13(1).
4. Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJK. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 53-59.
5. Szajerska G, Kwiatkowska D. Metabolizm nikotyny - mechanizm i kliniczne efekty toksycznego działania. *Post Hig Med Dośw* 1997; 51(1): 23-38.
6. Woldan-Tambor A. Uzależnienie od nikotyny. *Farmacja Polska* 2000; 56(5): 253-255
7. Sienkiewicz-Jarosz H, Członkowska A, Siemiątkowski M, Płażnik A. Budowa ośrodkowego układu cholinergicznego. *Post Psychiat Neurol* 1998; 56(7): 243-56.
8. McCallum SE, Collins AC, Taylor R, Marks MJ. Deletion of the beta 2 nicotinic acetylcholine receptor subunit alters development of tolerance to nicotine and eliminates receptor upregulation. *Psychopharmacol (Berl)*. 2006; 184 (3-4): 314-27.
9. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav. Brain. Res.* 2002; 137: 75-114.
10. Di Chiara G. Drug Addiction a dopamine dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 1998; 375: 13-30.
11. Kostowski W. Dopamina a mechanizm nagrody i rozwój uzależnień. Fakty i hipotezy. *Alkoholizm i Narkomania* 2000; 13(2): 189-208.
12. Tutka P. Zespół palenia tytoniu - choroba wymagająca leczenia. *Farmacja Polska* 2007; 63(13): 584-94.
13. Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep* 2006; 58, 777.