

اثر تزریق مهارکننده کیناز تنظیم کننده خارج سلولی (ERK)

در هسته آکومبنس بر عوارض قطع مصرف، در موش های صحرایی نر معتاد به مورفین

دانشجو: علی کیانی، بابک سمیع زاده استاد راهنما: دکتر کاظم جوانمردی استاد مشاور: دکتر آوا سلطانی حکمت

چکیده

زمینه و هدف: اعتیاد به مواد مخدر یکی از مشکلات عمده ی جوامع بشری به ویژه ایران است و درمان آن از اولویت های بهداشتی جامعه به شمار می رود و مطالعه در این زمینه نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار است. مکانیسم دقیق وابستگی به مواد مخدر و سندرم قطع مصرف هنوز به درستی شناخته نشده است. به نظر می رسد که سیستم کیناز تنظیم کننده خارج سلولی و همچنین هسته ی آکومبنس نقش مهمی در بروز علائم جسمی ناشی از عارضه ی ترک دارد.

مواد و روش ها: مطالعه حاضر به تأثیر مهار کننده کیناز تنظیم کننده خارج سلول در هسته آکومبنس بر شدت بروز عارضه ی ترک پرداخته است. در این آزمایش دو گروه هفت تایی از موش های صحرایی نر مورد استفاده قرار گرفتند. نمونه ها به مدت یک هفته با تزریق دوز های افزایشی مورفین معتاد شدند. در مرحله اول آزمایش نیم ساعت بعد از آخرین دوز مورفین در روز هفتم، نمونه ها مورد تزریق نالوکسان به میزان ۲mg/kg به صورت داخل صفاقی قرار گرفتند و علائم ترک به مدت نیم ساعت ثبت گردید. در مرحله دوم آزمایش به بررسی اثر مهار کننده کیناز تنظیم کننده خارج سلولی بر روی علائم قطع مصرف مورفین پرداخته شد. به این منظور نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، U0126 (مهار کننده کیناز تنظیم کننده خارج سلولی) به میزان ۱ میکروگرم در حجمی معادل نیم میکرولیتر به صورت دو طرفه در هسته آکومبنس تزریق و سپس علائم قطع مصرف مورفین برای ۳۰ دقیقه ثبت می گردید. در گروه شاهد نیز نیم میکرولیتر نرمال سالین به صورت تزریق داخل هسته مغزی ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسان در هسته آکومبنس تزریق می شد. از میان علائم قطع مصرف ثبت شده، علائم ۷ گانه مورد بررسی و امتیاز بندی قرار گرفت و سپس نمره ی کل علائم قطع مصرف بدست آمد.

نتایج: مطالعه حاضر نشان داد که از ۷ رفتار مورد ارزیابی قرا گرفته جهت بررسی علائم وابستگی نسبت به مورفین رفتارهای سگ خیس (wet dog shake)، تمیز کردن صورت (face wiping)، لیسیدن آلت تناسلی (penile licking)، دندان قروچه (teeth chattering) و میزان اسهال (diarrhea) در گروه شاهد و گروهی که آنزیم کیناز تنظیم کننده خارج سلولی در هسته آکومبنس آنها مهار شده بود با هم تفاوتی نداشتند. با این حال تعداد پرش (jumping)، تعداد بلند شدن روی پا (rearing) و نمره ی کل سندرم ترک مصرف (به عنوان شاخص شدت بروز علائم سندرم قطع مصرف مورفین) متعاقب مهار کیناز تنظیم کننده خارج سلولی در هسته آکومبنس کاهش قابل توجهی می یافت.

نتیجه گیری: به طور خلاصه می توان احتمالاً نتیجه گرفت که فعال شدن کیناز تنظیم کننده خارج سلولی در هسته

اکومینس دارای نقش اساسی در بروز علائم محرومیت از مواد مخدر می باشد . از آنجا که هسته اکومینس یکی از مناطق پاداش در سیستم عصبی بوده و اعتیاد نیز سبب یک نوع یادگیری در سیستم عصبی (مراکز پاداش) می شود و همچنین با توجه به نقش کیناز تنظیم کننده خارج سلولی در یادگیری و افزایش آن در هسته اکومینس متعاقب مصرف مواد مخدر به نظر می رسد که استفاده از مهار کننده کیناز تنظیم کننده خارج سلولی در هسته اکومینس سبب مختل شدن فرآیند یادگیری در پدیده اعتیاد می شود و کاهش رفتارهای محرومیت از مصرف مواد دیده شده در این تحقیق احتمالاً به همین علت می باشد.

کلمات کلیدی: عارضه ی ترک، کیناز تنظیم کننده خارج سلولی، مورفین، اعتیاد، نالوکسان، هسته اکومینس، U0126

(مهارکننده کیناز تنظیم کننده خارج سلولی)

The effects of microinjection of Extracellular Signal Regulated Kinase (ERK) inhibitor in nucleus Accumbens on withdrawal syndrome in male morphine dependent rats

Student: Ali Kiani, Babak sami'zadeh supervisor: Dr. Kazem Javanmardi

advisor: Dr. Ava Soltani Hekmat

Abstract

Background & Objective: Opiate-induced addiction is one of the main problem of mankind societies, especially in Iran and its treatment is one of the health priorities of community; therefore relative studies would be very crucial. The exact mechanism of dependence to opiates and their withdrawal syndrome remain unclear. It seems that the ERK system and nucleus Accumbens (NA) have an important role in the somatic signs expression of opioids withdrawal syndrome. In the present study, the effects of ERK inhibition on nucleus Accumbens on withdrawal signs expression of morphine dependence in male rats were studied.

Materials and Methods: This study includes two phases. In the first phase two groups of 7 male rats were studied to determine the optimal addictive dose of morphine. Rats made addicted by morphine with increasing doses of morphine for one week, then 3 hours after the last injection in the 7th day, naloxone (2 mg/kg) was injected Intraperitoneal and withdrawal signs was recorded for 30 minutes. In the second phase, the effect of ERK inhibition was examined. Two groups of 7 male rats made addicted with the optimal increasing addictive dose of morphine for seven days. In an intervention group U0126, an ERK inhibitor drug (1 microgram/kg) was injected bilaterally to nucleus Accumbens 30 minutes before naloxone injection then withdrawal signs was recorded for 30 minutes. In sham group same volume of saline was injected to nucleus Accumbens. 7 withdrawal signs was recorded and scored, then total score was calculated.

Results: It showed that among 7 withdrawal signs that was recorded, signs including wet-dog shake, face wiping, penile licking, teeth chattering and diarrhea has no difference in sham group and intervention group. But jumping, rearing and total withdrawal score, as an indicator of severity of morphine withdrawal sign, was significantly decreased in ERK inhibition group in comparison to sham group.

Conclusion: ERK activation in nucleus Accumbens has a major role in opioid withdrawal signs. Nucleus Accumbens is one of the reward areas in nervous system. Addiction, results in learning process in reward center of nervous system. Also according to ERK role in learning and its increase in nucleus Accumbens after opium usage, it seems that ERK inhibition in nucleus Accumbens affects the learning process in the phenomenon of drug addiction and decreasing in withdrawal signs showed in this study may be due to this fact.

Key words: Withdrawal syndrome, ERK, Morphine, Dependency, Naloxone, nucleus accumbens, U0126