

**Wanda Dyr**

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

## **ROLA ENDOGENNEGO UKŁADU OPIOIDOWEGO W MECHANIZMIE DZIAŁANIA ALKOHOLU**

Alkoholizm jest chorobą manifestującą się klinicznie niepohamowanym pragnieniem picia, utratą kontroli, zależnością fizyczną i psychiczną. Badania epidemiologiczne (5, 13) i badania zwierząt (6, 16) wskazują, że genetyczne czynniki mogą odgrywać poważną rolę w powstawaniu indywidualnych skłonności do nadmiernie spożywanego etanolu. Uważa się, że zachodzi wyraźna interakcja czynników genetycznych z wpływem środowiska.

Rola endogennego systemu opioidowego w mechanizmie działania alkoholu jest intensywnie badana w wielu laboratoriach naukowych świata (19). System ten składa się z peptydów i receptorów opioidowych. Wyróżnia się trzy główne peptydy opioidowe – endorfiny, enkefaliny, dynorfiny i podobnie jak peptydy opioidowe wyodrębnia się trzy zasadnicze klasy receptorów opioidowych: mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) i kappa ( $\kappa$ ).

Farmakologiczne, anatomiczne i fizjologiczne badania wykazały, że każdy peptyd opioidowy może wchodzić w interakcję z różnymi typami receptorów opioidowych (3). Endorfiny wiążą się z receptorami  $\mu$ , enkefaliny z receptorami  $\delta$ , natomiast dynorfiny z receptorami  $\kappa$ . Morfina jest agonistą receptorów  $\mu$ , ale również wykazuje powinowactwo do receptorów  $\delta$  (23). Nieselektywnymi antagonistami receptorów opioidowych są nalokson i naltrekson, które wiążą się ze wszystkimi trzema typami receptorów (2, 4)

Układ opioidowy mózgu odgrywa ważną rolę w mechanizmie działania alkoholu. Alkohol wywołuje aktywację endogennego układu opioidowego i jest częścią neurobiologicznego mechanizmu, który przyczynia się do wysokiego spożycia alkoholu (7, 8, 9, 10).

Alkohol stymuluje wydzielanie peptydów opiatowych w mózgu gryzoni (9, 11) i endogenny peptyd opioidowy  $\beta$ -endorfina wykazuje znacznie wyższy poziom we krwi po jednorazowym spożyciu alkoholu przez osoby uzależnione (1). Jednorazowe i długotrwałe podawanie etanolu zwiększa wydzielane  $\beta$ -endorfin w przysadce mózgowej i podwzgórzu (17).

Badano endogenny układ opioidowy i dopaminowy (DA) u ludzi z wysokim ryzykiem (HR – high risk) i niskim ryzykiem (LR – low risk) rozwoju choroby alkoholowej. Do grupy HR należały osoby, które same nie były uzależnione od alkoholu, natomiast ich przodkowie byli alkoholikami, przez co ryzyko rozwoju choroby alkoholowej dla nich w przyszłości było duże. W grupie LR znaleźli się również ludzie niepijący, ale w ich historiach rodzinnych nie stwierdzano alkoholizmu u przodków, a tym samym ryzyko rozwoju alkoholizmu było niskie. W grupie osób HR, po spożyciu etanolu, stwierdzono znacznie zwiększony poziom  $\beta$ -endorfin w porównaniu do osób z grupy LR (12). Podobne wyniki uzyskano u myszy C57BL/6-preferujących etanol, u których wykazano zwiększone wydzielanie  $\beta$ -endorfin w podwzgórzu w porównaniu do myszy DBA/2–nie preferujących etanol (12).

Z etycznego punktu widzenia, badania mechanizmu działania alkoholu na ochotnikach podlegają licznym ograniczeniom. Stąd też, testy przeprowadzane na zwierzętach umożliwiają lepsze poznanie i zrozumienie sposobu oddziaływania etanolu i licznych jego efektów. Na drodze długotrwałej selekcji genetycznej, uzyskano specjalne linie zwierząt (głównie szczury), które wykazują preferencję lub awersję do etanolu i stanowią farmakogenetyczny model dla picia alkoholu. Zwierzęta preferujące etanol piją spontanicznie znaczące ilości alkoholu (np. szczury piją powyżej 5g/kg/24h) natomiast awersyjne piją bardzo mało (poniżej 1g/kg/24h) lub wręcz unikają.

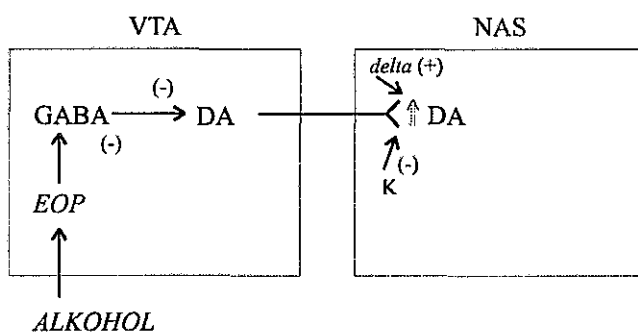
Beta-funaltreksamina, selektywny antagonist receptoru mu, podawany w dawce 10, 15, 20 mg/kg ciężaru ciała zmniejszał picie alkoholu, ale nie wody, w dawkozależny sposób u szczurów linii HAD (High Alcohol Drinking), pijące spontanicznie ponad 5g/kg/24h etanolu. Podobnie naloxon, nalmefen i naltrekson (antagoniści receptorów opioidowych) redukują picie alkoholu u szczurów innej genetycznej linii AA (Alco, Alcohol), preferującej alkohol (14, 20). W warunkach klinicznych podawanie naltreksonu zmniejsza średnią ilość picia alkoholu w ciągu tygodnia, ilość nawrotów i subiektywne odczuwanie pragnienia u osób uzależnionych (24).

Autoradiograficzne badanie gęstości receptorów opioidowych wykazało, że poszczególne struktury mózgu szczurów AA (Alco, Alcohol) (szczury preferujące alkohol) i ANA (Alco Non Alcohol) (szczury unikające alkohol) różnią się gęstością receptorów mu i delta w hipokampie, jądrze migdałowatym, prążkowie i substancji czarnej. W hipokampie i jądrze migdałowatym występuje spadek gęstości receptorów mu i delta u szczurów grupy AA, natomiast w prążkowie i substancji czarnej stwierdzono wzrost gęstości receptorów mu w tej samej linii w porównaniu do zwierząt ANA (21). Uważa się, że spadek gęstości receptorów mu i delta w hipokampie i jądrze migdałowatym u szczurów grupy AA można wiązać z różnym zachowaniem emocjonalnym obydwu grup zwierząt (18).

Dopamina (DA) jest uważana za neurotransmitter, który odgrywa szczególną rolę w działaniu wzmacniającym wielu nadużywanych leków. Wykazano, że etanol powoduje zwiększone wydzielanie się dopaminy w jądrze półleżącym (nucleus accumbens-NAS) i to wydzielanie było blokowane przez naltrekson, co mogłoby wskazywać na udział endogennego układu opioidowego w tym procesie.

Uważa się, że mezolimbiczny system jest odpowiedzialny za mechanizm wzmacniający leków i ich nadużywanie. Spanagel i wsp. (1992) wykazali, że bezpośrednia iniekcja do VTA (ventral tegmental area-brzusznna nakrywka) agonisty receptora mu (D-Ala, N-methyl-Phe, Gly-01)enkefalin (DAGO) wywołuje wzrost poziomu DA w jądrze półleżącym mózgu szczurów, podczas gdy podanie do VTA, CTOP (D-Pen-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH<sub>2</sub>) specyficznego antagonisty receptorów mu hamuje spontaniczne wydzielanie się dopaminy w jądrze półleżącym. Mikroinjekcja do jądra półleżącego agonisty lub antagonisty receptora mu nie wpływa na poziom DA w tej strukturze, podczas gdy antagonisty receptorów delta i agonista receptorów kappa zmniejsza wydzielanie się dopaminy (22). Powyższe dane mogą sugerować, że receptory mu (w VTA) i receptory opioidowe delta (w jądrze półleżącym) mogą odgrywać ważną rolę w wydzielaniu dopaminy w jądrze półleżącym, neurotransmitera mającego duże znaczenie w działaniu wzmacniającym wielu nadużywanych leków w tym także etanolu. Dlatego układ opioidowy i dopaminergiczny są niezwykle ważnymi układami biorącymi udział w procesie nabywania nagrody. Ważną strukturą mózgową mającą znaczącą rolę w regulacji picia alkoholu jest VTA, w której receptory opioidowe typu mu działają na neurony dopaminergiczne pośrednio poprzez układ GABA (15). Interakcja między VTA a NAS została przedstawiona na schemacie 1.

VTA i NAS (jądro półleżące-nucleus accumbens) są ważnymi neuroanatomicznymi strukturami biorącymi udział w mechanizmie działania alkoholu. W strukturach



Schemat Nr 1. Etanol zwiększa wydzielanie się endogennych peptydów opiatowych (EOP), które działają hamująco (-) na układ GABA w VTA. Neurony GABAergiczne wywierają toniczny wpływ hamujący (-) na neurony DA w VTA (aksony tej struktury mają swoje zakończenie w NAS (nucleus accumbens-jądro półleżące). Zmiana aktywności neuronów GABAergicznych powoduje odhamowanie neuronów dopaminergicznych i zwiększenie wydzielania się DA w NAS, które jest również nasilane przez stymulację receptorów delta w tej strukturze. Z kolei stymulacja receptorów kappa ( $\kappa$ ) zmniejsza (-) wydzielanie się DA.

tych istotną rolę odgrywa endogenny układ opioidowy, który w wyniku zwiększonej aktywności pod wpływem działania etanolu, zwiększa poziom DA w jądrze półleżącym poprzez układ GABA. Wzrost wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym po podaniu etanolu jest zjawiskiem znanym. Zarówno dopaminę, jak i endogenny układ opioidowy można uważać za ważne neurobiologiczne czynniki promujące nadużywanie alkoholu. Rola endogennego układu opioidowego w mechanizmie działania etanolu tłumaczyłaby redukujący wpływ antagonistów receptorów opioidowych (naloksonu, naltreksonu) na picie alkoholu zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

## STRESZCZENIE

Endogenny układ opioidowy odgrywa ważną rolę w mechanizmie działania alkoholu i uważa się, że może być neurobiologicznym mechanizmem odpowiedzialnym za picie alkoholu w nadmiernych ilościach. Sam alkohol wywołuje aktywację endogennego układu opioidowego i zarówno jednorazowe, jak i długotrwałe podawanie etanolu zwiększa wydzielanie  $\beta$ -endorfin w przysadce i podwzgórzu. Naltrekson (antagonista receptorów opioidowych) zmniejsza ilość picia alkoholu tak u osób uzależnionych jak i u zwierząt laboratoryjnych. W hipokampie i jądrze migdałowatym mózgu szczurów preferujących spontanicznie alkohol, występuje spadek gęstości receptorów opioidowych typu mu i delta w porównaniu do tych samych struktur mózgowych szczurów nie preferujących alkohol. W prążkowiu i substancji czarnej mózgu szczurów preferujących alkohol ilość receptorów mu jest znacznie większa.

Układ opioidowy i dopaminergiczny są ważnymi układami biorącymi udział w procesie nabywania nagrody. Znaczącą rolę w regulacji picia alkoholu odgrywają struktury mózgowie, takie jak: VTA (Ventral Tegmental Area – brzuszna nakrywka śródmózgowia) i NAS (nucleus accumbens – jądro półleżące). W tych strukturach, istotną rolę odgrywa endogenny układ opioidowy, który w wyniku zwiększonej aktywności pod wpływem działania etanolu nasila poziom dopaminy w NAS poprzez układ GABA. Dopaminę, jak i endogenny układ opioidowy, można uważać za ważny neurobiologiczny mechanizm promujący picie alkoholu. Redukujący wpływ antagonistów receptorów opioidowych na picie alkoholu u ludzi i u zwierząt jest wynikiem działania alkoholu na endogenny układ opioidowy.

**Słowa kluczowe:** endogenny układ opioidowy, receptory opioidowe, dopamina, alkohol

Wanda Dyr

**The role of the endogenous opioid system in the mechanism of ethanol action**

## SUMMARY

The endogenous opioid system plays an important role in the mechanism of alcohol action. It is regarded as a possible neurobiological mechanism of alcohol abuse. The endogenous opioid system is activated by alcohol. Ethanol administration, both long-term and on a single occasion, is followed by an increased production of beta-

endorphins in the hypophysis and hypothalamus. Naltrexone (an antagonist of opioid receptors) decreases the amount of alcohol consumed by alcohol dependent humans and by laboratory animals. The density of type mu and delta opioid receptors in the hippocampus and amygdaloid nucleus in the brain of alcohol-preferring rats is reduced in comparison to that in alcohol non-preferring rats. On the other hand, there are considerably more type mu receptors in the striatum and substantia nigra in the brain of alcohol-preferring rats.

Both the opioid and dopaminergic system are important, being involved in the process of rewarding. A number of cerebral structures such as VTA (ventral tegmental area) and NAS (nucleus accumbens) have an important regulatory role in alcohol drinking. In these structures the endogenous opioid system is pivotal: its ethanol-induced activation leads to an increased dopamine level in the NAS via the GABA system. Both dopamine and the endogenous opioid system may be considered as important neurobiological mechanisms promoting alcohol drinking. The reducing effect of opioid receptors antagonists on alcohol intake in humans and in animals is due to the influence of alcohol on the endogenous opioid system.

**Key words:** endogenous opioid system, opioid receptors, dopamine, alcohol

## PIŚMIENNICTWO

1. Aguirre J.C., del-Arbol J.L., Rico J., Raya J., Miranda M T. *Classification of alcoholics on the basis of plasma beta-endorphin concentration*. Alcohol 12, 531-534, 1995.
2. Chang K.J., Cuatrecasas P. *Heterogeneity and properties of opiate receptors*. Fed. Proc 1981, 40, 2729-2734.
3. Charness M. E. *Ethanol and opioid receptor signaling*. Experientia 1989, 45, 418-428.
4. Childers S.R., Creese I., Snowman A.M., Snyder SH. *Opiate receptor binding affected differentially by opiates and opioid peptides*. Eur. J. Pharmacol. 1979, 55, 11-18.
5. Cloninger C.R., Bohman M., Sigvardsson S. and Von Knorring A.L. *Psychopathology in adopted out children of alcoholics: the Stockholm Adoption Study*. In Recent Developments in Alcoholism, Galanter, M. ed., 1985, pp. 37-51, Plenum Press, New York.
6. Erikson K., Rusi M. *Finnish selection studies on alcohol-related behaviors: general outline*. In Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools. McClean, G. E., Deitrich RA and Erwin G eds. 1978, pp 87-117. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism Research, Washington, DC. Monograph 6.
7. Froehlich J.C. *Genetic factors in alcohol self-administration*. J. Clin. Psychiatry 1995, 56, 15-23.
8. Froehlich J.C., Li T-K. *Opioid peptides*. In: Galanter, M., ed. Recent developments in alcoholism, Vol. 11, Ten years of progress. New York: Plenum Publishing; 1993, 187-205.
9. Froehlich J.C. *Interactions between alcohol and the endogenous opioid system*. In: Zakhari S., ed. Alcohol and the endocrine system, Monograph 23, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph Series., Washington DC: U. S. Government Printing Office: 1993, 21-35.

10. Froehlich J.C., Wand G. *The neurobiology of ethanol-opioid interactions in ethanol reinforcement*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1996, 20, 181A-186A.
11. Gianoulakis C., Woo N., Drouin J.N., Seidah N.G., Kalant H., Chretien M. *Biosynthesis of beta-endorphin by the neurointermediate lobes from rats treated with morphine or alcohol*. Life Sci. 1981, 29, 1973-1982.
12. Gianoulakis C. *Implications of Endogenous Opioids and Dopamine in Alcoholism: Human and Basic Science Studies*. Alcohol & Alcoholism 1996, Vol. 31, Suppl. 1, pp. 33-42.
13. Goldman D and Linnoila M. *Genetic approaches to alcoholism*. Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry 1986, 10, 237-247.
14. Hyytia P., Kiiianmaa K. *Intracerebral mu- and delta-opioid receptor antagonists decrease operant responding for alcohol in rats*. Alcohol & Alcoholism 1997, Vol. 32, No 3.
15. Johnson S. W., North R.A. *Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons*. J Neurosci. 12, 483-488, 1992.
16. Keane B.B. and Leonard B.E. *Rodent models of alcoholism: a review*. Alcohol and Alcoholism 1989, 24, 299-309.
17. Keith L.D., Crabbe J.C., Robertson L.M., Kendall J.W. *Ethanol-stimulated endorphin and corticotropin secretion in vitro*. Brain Research 1986, 367, 222-229.
18. Korpi E.R., Sinclair J.D., Kaheinen P., Viitamaa T., Helleveuo K., Kiiianmaa K. *Brain regional and adrenal monoamine concentrations and behavioral responses to stress in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats*. Alcohol 1988, 5, 417-425.
19. Li X.W., Li T.K., Froehlich J.C. *Alcohol alters preproenkephalin mRNA content in the shell and core of the nucleus accumbens*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1996, 20, 53A.
20. Sinclair J.D. *Drugs to decrease alcohol drinking*. Ann. Med. 1990, 22, 357-362.
21. Soini S.L., Ovaska T., Honkanen., Hyytia P. and Korpi E. R. *Brain opioid receptor binding of [<sup>3</sup>H]CTOP and [<sup>3</sup>H]Naltrindole in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats*. Alcohol 1998, Vol. 15, No. 3, 227-232.
22. Spanagel R., Herz A., Shippenberg T. *Opposing tonically active endogenous opioid system modulate the mesolimbic dopaminergic pathway*. Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America 1992, 89, 2046-2050.
23. Szukalski B. *Receptory opioidowe i ich endogenne ligandy*. Alkoholizm i Narkomania, 1998, 1, 30.
24. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien CP. *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Arch. Gen. Psychiatry 1992, 49, 876-880.