

# Bağımlılığın Moleküler ve Hücresel Temeli

Çeviren: Uzm. Dr. E.Cüneyt Evren<sup>1</sup>

## Giriş

Bağımlılık, önemli psikolojik ve sosyal nedenleri ve sonuçları olan karmaşık bir fenomen olmakla beraber, temelinde biyolojik bir süreci kapsar: Biyolojik ajana (kötüye kullanılan madde) tekrarlayan maruz kalmaların, zaman içinde biyolojik madde (beyin) üzerine etkisi. Sonucunda, maddeye maruz kalan bireyin nöronlarında meydana gelen adaptasyonların, nöronların fonksiyonunu değiştirerek, bu nöronların işlev gördüğü nöral devrelerin fonksiyonunu değiştirmesidir. Bu, bağımlılık durumunu karakterize eden karmaşık davranışlara (örn. bağımlılık, tolerans, duyarlaşma ve craving) yol açar.

Bağımlılığa yol açan başlangıç olayları, madde-nin hedef protein ve o proteini ifade eden nöronlar üzerindeki akut etkilerini içermektedir. Bu yazıda daha çok, maddeye kronik kalmaya cevap olarak özel nöronal hücre tiplerinde aşamalı olarak oluşan moleküler ve hücresel adaptasyonlar üzerine odaklanılacaktır. Bunlar, özellikle bağımlılıkla ilişkili davranışsal değişikliklerle, bağdaştırılan adaptasyonlardır. Sadece en çok bilinen yasa dışı maddeler arasında olmalarından daha çok, kronik etkilerinin altında yatan adaptasyonlar hakkında önemli bilgilerimiz olmasından dolayı, opiatlar ve kokain üzerine odaklanılmıştır. Bağımlılığın nispeten geçici belirtilerine katkıda bulunan, nispeten kısa süreli adaptasyonlar (örn. somatik ve motivasyonel yoksunluk semptomları ve madde duyarlılığında değişiklikler) giderek daha fazla anlaşılır hale gelmektedir. Tersine gelecekteki araştırmalar için en büyük ihtiyaç, bağımlılığın yaşamboyu sürebilen özellikleri (örn. craving ve relaps) altında yatan daha uzun süreli adaptasyonları tanımlamak ve özelliklerini belirlemektir.

Maddeye kronik kalmaya karşı en iyi belirlenen moleküler adaptasyon, adenosin 3,5-monofosfat (cAMP) yolağının up-regülasyonudur. Bu fenomen ilk kez tekrarlayan opiat etkisine cevapta kültüre edilen neoplastoma x glioma hücrelerinde ve daha sonra da nöronlarda gösterilmiştir. Opiata akut maruz kalma, beyindeki bir çok tip nöronlarda cAMP yolağını inhibe ederken, kronik opiata maruz kalma bu nöronların en azından bir kısmında cAMP yola-

ğının kompensatuar up-regülasyonuna yol açar. Bu up-regülasyon, adenil siklaz, cAMP-bağımlı protein kinaz A (cAMP-dependent protein kinase A-PKA), ve muhtemelen bu sinyal yolağının diğer komponentlerinin artmış konsantrasyonunu içermektedir. cAMP yolağının up-regülasyonu, yoladaki akut opiat inhibisyonunu engelliyebilir ve bu yüzden fizyolojik toleransın bir şeklini temsil edebilir. Opiatın uzaklaştırılmasıyla, up-regüle olmuş cAMP yolağı tamamen fonksiyonel hâle gelerek, bağımlılık ve yoksunluk özelliklerine katkıda bulunabilir.

Beyindeki major noradrenerjik nükleus olan lokus coeruleusun nöronlarında bu modeli destekleyecek doğrudan bulgular vardır. Bu nöronlar normal olarak dikkat durumunu ve otonomik sinir sistemini düzenler ve somatik opiat yoksunluğuyla ilişkilendirilmiştir. Lokus coeruleusdaki cAMP yolağının up-regülasyonu, seçici olmayan katyon kanalının aktivasyonu yoluyla nöronların ateşleme oranını artırıyor görünmektedir. Bu ateşlemede artma, belirli opiat yoksunluk davranışlarıyla bağlantılandırılmıştır. Nöronların artmış glutamaterjik aktivasyonu da yoksunluk sırasındaki artmış lokus coeruleus aktivitesine neden olmaktadır. Bu kısmen birincil duysal nöronlardaki up-regüle olmuş cAMP yolakları tarafından yönlendiriliyor olabilir. Bu da lokus coeruleus'a çıkan eksitator uyarıların aktivasyonuna katkıda bulunabilir. Her ne kadar genel opiat yoksunluk sendromuna lokus coeruleusun katılım derecesi hakkında bazı tartışmalar olsa da, hücresel ve nörokimyasal homojenitesi, maddeye kronik maruz kalmaya karşı nöronal adaptasyonun altında yatan moleküler ve hücresel mekanizmaları tanımlıyabilmek için lokus coeruleusu yararlı bir model sistemi yapmaktadır.

Kronik opiat alımı seçici olarak bu nöronlardaki iki tip adenilil siklazı (tip I ve VIII) up-regüle eder. Tip VIII enziminin up-regülasyonu, beyindeki cAMP'yle düzenlenen major transkripsiyon faktörlerinden biri olan cAMP cevaplı element-bağlayıcı protein (cAMP response element-binding protein-CREB) tarafından düzenleniyor görünmektedir. CREB konsantrasyonunda azalma (bu bölgedeki CREB'e doğrudan antisens oligonukleotidlerin infüzyonuyla sağlanan) bu enzimdeki morfine bağlı

(1) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği-İstanbul.

artmayı bloke eder. Buna karşıt olarak, tip I adenil siklazın up-regülasyonu ve PKA alt ünitleri bu tedaviden etkilenmez ve bundan dolayı farklı mekanizmalarla idare ediliyor görünmektedir. Bununla uygun olarak antisense oligonükleotid tedavisi, yoksunluk sırasında görülen lokus coeruleus nöronlarının aktivasyonunu ve belirli opiat yoksunluk davranışlarının şiddetini kısmen hafifletmektedir. Lokus coeruleusdaki bu gözlemlerle uyumlu daha genel bir gözlem ise, tüm bölgelerde CREB eksikliği olan farelerin hafiflemiş opiat yoksunluğu göstermesidir.

cAMP yolağının up-regülasyonu, kronik opiat, kokain veya alkol alımına cevap olarak nükleus accumbens nöronlarında da oluşur. Bununla beraber, bu bölgedeki hangi hücre tiplerinin bu adaptasyonu gösterdiği halen belirsizdir. Mezolimbik dopamin sisteminin hedeflerinden biri olan nükleus accumbens'in motivasyonel durumlarda rol oynadığına inanılmakta ve kötüye kullanılan maddelerin çoğunun reinforcing etkileriyle ilişkilendirilmektedir. D1 dopamin reseptörlerinin stimulatory heterotrimerik guanozin trifosfat bağlayan (Gs) proteinler ve cAMP yolağının aktivasyonu yoluyla etki ettiği bilinmektedir. Kokaine (ya da diğer uyarıcılara) kronik kalma sonrasında bu yolağın nükleus accumbensdeki up-regülasyonu, bu nöronlarda gözlenen D1 reseptörlerinin fonksiyonel aşırı duyarlılığından (reseptörlerin kendisinde belirlenemeyen değişikliklerle oluşan) sorumlu olabilir. Up-regüle olmuş cAMP yolağının bu etkiyi voltaj-gated Na<sup>+</sup> kanallarının PKA tarafından yönlendirilen fosforilasyonu yoluyla sağlayabilir şeklinde delil vardır.

Yakın zamandaki bir çalışma nükleus accumbensdeki cAMP yolağının up-regülasyonunu doğrudan madde etkisinin davranışsal görünüşüyle ilişkilendirilmiştir. Bir hipotez, up-regüle olmuş cAMP yolağının madde reinforcement mekanizmaları ve doğal reinforcerların etkilerini engellediği ve böylece yoksunluktaki olumsuz motivasyonel (aversiv) duruma katkısı olduğu şeklindedir. Bununla beraber, karşı görüşü destekleyen deliller de vardır. Ayrıca up-regüle olmuş cAMP yolağının, uyarıcılarının lokomotor aktive edici etkilerine karşı duyarlaştırmaya yardım ettiğine dair delil vardır.

Maddeye kronik maruz kalmanın hangi mekanizmalarla nükleus accumbensdeki cAMP yolağının up-regülasyonunu sağladığı henüz anlaşılamaştır. Opiat veya uyarıcıların kronik kullanımını, bu ve ilişkili striatal bölgelerdeki CREB fosforilasyonunu veya ifadesini değiştirdiği bildirilmiştir. CRE içeren (CREB'in üzerinde etki ettiği DNA'nın özel sıraları) ve kronik madde alımıyla düzenlendiği bilinen opioid peptidler için olan gen-

ler, CREB için bu bölgelerdeki potansiyel hedefleri temsil eder. Bununla beraber, bu çeşit moleküler adaptasyonlar, henüz doğrudan madde tarafından düzenlenen davranışlarla ilişkilendirilememiştir. Uzun süreli nöral ve davranışsal plastisitenin diğer bir çok şekillerini düzenlemede, CREB için hipotez edilen rol, CREB'in bağımlılıkta yer almasıyla uyumludur.

İlk safhadaki bulgular, ventral tegmental alan (madde reinforcementıyla ilişkilendirilmiş mezolimbik dopamin hücreleri) ve periaküaduktal gri (majör serotonerjik nükleusu içeren ve opiat yoksunluk durumlarıyla ilişkilendirilmiş beyin sapı bölgesi) kapsayan diğer beyin bölgelerindeki cAMP yolağını ilişkilendirmiştir. Biyokimyasal ve elektrofizyolojik bulgular, opiata kronik maruz kalmanın, bu beyin bölgelerindeki özellikle dopaminerjik ve serotonerjik hücreleri inerve eden aminobütitrik asid içeren (GABA-erjik) nöronlar içindeki cAMP yolağının up-regüle olmasına yol açtığı düşündürmektedir. Bu modele göre cAMP yolağının up-regülasyonu yoksunluk sırasında GABA salınımının artmasına ve böylece dopaminerjik ve serotonerjik nöronların ateşlenmesinde azalmaya yol açabilir. İlki madde yoksunluğunun erken fazı sırasında oluşan ve eşlik eden aversiv duruma katkıda bulunduğu düşünülen, ventral tegmental alandan nükleus accumbense dopaminerjik nörotransmisyonundaki azalmadan sorumlu olabilir. Sonraki neuraksis'in yaygın serotonerjik inervasyonunun inhibisyonu yoluyla, yoksunluğun hem somatik hem de motivasyonel yanlarına katkıda bulunuyor olabilir.

Bu çeşitli farklı beyin bölgelerindeki çalışmalar, opiat veya diğer maddelere kronik maruz kalmaya cevap olarak diğer beyin bölgelerinde de cAMP yolağının up-regülasyonunun oluşabileceği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. Örneğin up-regülasyon madde bağımlılığının daha uzun süreli ve özellikle bilişsel özellikleri için önemli görünen beyin bölgeleri olan serebral korteks ve hipokampus içindeki özel hücre tiplerinde oluşuyor olabilir. Bu bölgelerdeki bu tür adaptasyonlar muhtemelen yüksek hücresel çeşitlilik nedeniyle biyokimyasal metodlarla genel olarak saptanamamıştır.

#### *Reseptör-G Protein Bağlanması Adaptasyonlar*

G protein-bağlanmış reseptör superailisine (G protein-coupled receptor superfamily) ait olan opioid ve dopamin reseptörleri, opiatlar ve kokainin akut reinforcing etkileri için kritik mediatörlerdir. Bu ve diğer G protein-bağlanmış reseptörlerin, reseptör agonistine kısa süreli maruz kalma sonrasında karmaşık duyarsızlaşma ve down-regülasyon

süreçlerinden geçtikleri bilinmektedir. Cevaplanmamış en büyük soru, bu şekil süreçlerdeki adaptasyonların, kötüye kullanılan maddeye tekrarlayan maruz kalmalar sonrası oluşan reseptör duyarlılığındaki (örn. to'rans veya duyarlaşma) uzun süreli değişikliklere etkisi olup olmadığıdır. Bununla bağlantılı çaba ise, maddeye maruz kalmaya davranışsal plastisitenin özel şekillerinin altında bu çeşit adaptasyonların yattığını göstermektir

Opioid ve dopamin reseptörlerinin kısa süreli duyarsızlaştırılması için varsayılan bir mekanizma reseptör fosforilasyonudur. Bu model, bu reseptörlerin B adrenerjik reseptörlerle (çeşitli tip protein kinazlar tarafından fosforilasyonu reseptör internalizasyonuna neden olduğu ve muhtemelen G proteinlerine bağlanmayı azalttığı) benzer fonksiyon gördüğünü tahmin etmektedir. Bu çeşit bir mekanizma G protein reseptör kinazları (G protein receptor kinases-GRKs) içermektedir. Bunlar sadece reseptörün agonist bağlayan formunu ve fosforile reseptöre bağlanıp görünür şekilde zapteden ve arrestinler olarak adlandırılan ilişkili proteinleri fosforile eder. Opioid ve dopamin reseptörlerinin, GRKs ve diğer protein kinazlar tarafından fosforile edildiği bildirilmiş ve bazı durumlarda sonuç olarak duyarsızlaştırıldıkları gösterilmiştir. Benzer şekilde, opioid reseptörlerin in vitro ve in vivo olarak akut agoniste maruz kalma sonrasında internalizasyona uğradıkları gösterilmiştir. Bununla beraber, bu tür fosforilasyon ve internalizasyonların in vivo olarak kronik madde tedavi durumunda değişikliğe uğrayıp uğramadığı halen belirsizdir. Düşündürücü bulgulardan biri, belirli GRKs ve arrestinlerin konsantrasyonlarının kronik opiat alımından sonra özel beyin bölgelerinde up-regüle olduğudur.

Opioid ve dopamin reseptörlerinin fonksiyonunda kronik maddeye maruz kalma sonrasındaki adaptasyonlar için diğer varsayılan mekanizma, reseptör-G protein bağlanmasında değişikliği içermektedir. Bu, yukarıda bahsedilen reseptör fosforilasyon mekanizmalarındaki adaptasyonla yönlendiriliyor olabilir. Alternatif olarak G protein alt ünitelerinin kendilerinin (veya G protein fonksiyonunu düzenlediği bilinen bir çok proteinlerin) bolluğunda adaptasyonlar yer alıyor olabilir. Gerçekten opiat veya kokaine kronik maruz kalmanın, özel beyin bölgelerinde opioid ve D2 benzeri dopamin reseptörleri için asıl bağlanma mekanizması sağlayan G protein  $\alpha$  alt ünitesinin, Gi/o ailesinin ifade genişliğini azalttığı gösterilmiştir. Adaptasyonlar G protein  $\alpha$  alt ünitelerinin diğer tiplerinde de gözlenmiştir. Kronik maddeye maruz kalmanın,  $\alpha$  alt ünite fonksiyonunu düzenlediği bilinen diğer proteinleri düzenliyerek, reseptör- G protein bağlanmasında

değişikliklere yol açıp açmadığını belirlemede ilginç olabilir. Bu proteinler G protein  $\beta\gamma$  alt üniteler, fosdusin ( $\beta\gamma$  alt ünitelerinin kendi  $\alpha$  alt ünitelerine bağlanma yetisini düzenler) veya RGS (G protein sinyalinin düzenleyiciler-regulators of G protein signaling) proteinleri [ $\alpha$  alt üniteleri içindeki guanozin trifosfataz aktivitesini aktive ederek  $\alpha$  alt ünite fonksiyonunu düzenleyen] içeriyor olabilir. Gai/o fonksiyonunu düzenleyen ve beyinde yüksek derecede spesifik ifade paterni gösteren 18'den daha fazla RGS isoformunun yakın dönemde keşfi, bu proteinleri madde adaptasyonu için çekici hedef haline getirmektedir. Ek olarak tolerans veya duyarlaşma opioid ve D2 benzeri reseptörlerin bazısını yönlendiren iyon kanallarındaki (örn. G protein-gated K<sup>+</sup> kanalı ve presinaptik Ca<sup>2+</sup> kanalları), maddenin uyardığı değişiklikler tarafından yönlendiriliyor olabilir.

#### *Uzun Süren Moleküller ve Hücresel Adaptasyonlar*

Hayvanlarda ve insanlarda görülen maddeye maruz kalmanın uzun süreli sonuçlarına karşı olarak, tekrarlayan madde alımına karşı günümüze kadar gözlenen moleküler ve hücresel adaptasyonların çoğu maddenin kesilmesinden sonra kısa süreli olanlardır. Şimdiki araştırmanın temel amacı, bu daha uzun süreli adaptasyonların moleküler ve hücresel temeline karşı farkındalık kazanmaktır. Bir ihtimal diğer uzun süreli hafıza modelleriyle benzerlikle, bu tür uzun süreli adaptasyonların nörotransmisyonunda ve hatta bireysel nöronlar tarafından şekillenen sinaptik bağlantıların sayısı ve yapısında değişikliklere yol açan gen ifadesinde kıyasla kalıcı değişiklikleri içermektedir.

Transkripsiyon faktörleri belirli olarak maddenin uyardığı kalıcı plastisite için potansiyel mekanizmalardan biridir. CREB'in rolü halihazırda tartışıldı. Madde kapsamında transkripsiyon faktörlerinin Fos ve Jun aileleri üzerinde de ayrıca yaygın bir şekilde çalışılmıştır. Bunların çoğu, opiat, uyarıcı veya nikotin akut alımıyla, nükleus accumbens ve bağlantılı striatal bölgelerde hızlı fakat geçici olarak ortaya çıkar. Buna karşı olarak, maddeye kronik maruz kalma bu proteinlerin uyarılma yeteneğini duyarsızlaştırır ve yerine kronik FRAs (Fos bağlantılı antijenler-Fos related antigens) olarak adlandırılan yeni Fos benzeri proteinlerin tedrici birikimiyle sonuçlanır. Kronik FRAs, fos B geninin varyantı olan  $\Delta$  Fos B'nin isoformu olarak tanımlandılar.  $\Delta$ Fos B isoformları, olağanüstü dengeleri nedeniyle tekrarlayan madde tedavisi sonrası beyinde toplanır ve bu yüzden maddeye maruz kalmaya uzun süreli adaptasyonlar için moleküler şalterler olarak

hizmet görmeye adaydırlar. Her ne kadar Fos B isoformları için özel hedef genler henüz bilinmemekle beraber, bu isoformların kötüye kullanılan maddelere karşı davranışsal plastisitedeki önemini gösteren bulgular yakın zamanda toplanmıştır: Örneğin fos B geni olmayan fare kokaine artmış lokomotor ve reinforcing cevabı gösterir. Bu bulgular, bu proteinlerin indüksiyonunun akut madde etkisine engel olan, kıyasla sabit kompensatuar adaptasyonu temsil ediyor şeklindeki varsayımı desteklemektedir.

Nöral plastisitedeki önerilen genel rolüyle, glutamaterjik transmisyonadaki adaptasyon uzun süreli madde etkisinin potansiyel düzenleyicisi olarak görünmektedir. Ventral tegmental alanın dopaminerjik nöronları, uyarıcı maddeye kronik maruz kalma sonrası amino 3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asid (AMPA) glutamat reseptör uyarılmasına artmış cevaplılık gösterir. Bu da, kronik opiat, kokain veya alkol alımına cevap olarak bu nöronlarda gözlenen özel AMPA reseptör alt ünitelerinin artmış ifadesiyle yönlendirilebilir. Bu adaptasyon, madde duyarlaşması için önerilen mekanizma olan mezolimbik dopamin sisteminin artmış aktivitesine katkıda bulunuyor olabilir. Bu ihtimale doğrudan destek, seçici olarak ventral tegmental alan nöronları içinde özel AMPA reseptör alt ünitelerinin aşırı ifadesinin, hayvanları morfinin lokomotor aktive edici ve reinforcing etkilerine karşı (viral yönlendirilen gen transferi tarafından sağlanan) duyarlaştırdığını gösteren yakın çalışmadan gelmektedir. Nükleus accumbensin nöronları da glutamata değişen cevaplılık ve özel glutamat reseptör alt ünitelerinin değişen yaygınlıkta ifadesini göstermektedir.

Glutamaterjik transmisyonun madde bağımlılığındaki rolü, kronik glutamat reseptör antagonistlerinin (özellikle N- metil-D-aspartat NMDA reseptör antagonistleri) verilmesinin opiatların analjezik etkisine toleransın gelişimini ve bir çok kötüye kullanılan maddeye karşı lokomotor duyarlaşmanın gelişimini azaltıyor olabilir şeklindeki sayısız yayımla desteklenmektedir. Farmakolojik inhibitörler veya antisense oligonükleotidin neden olduğu nitrik oksid sentezinde azalmaların benzer etkiler yaptığı gösterilmiştir. Bu enzimin, NMDA reseptör aktivasyonuna cevap olarak reseptörün bazı fizyolojik etkilerini yönlendirdiği öne sürülen nitrik oksid sinyali meydana getirdiği bilinmektedir. Bununla beraber, NMDA reseptör antagonistleriyle kötüye kullanılan

maddeler arasındaki etkileşim, karmaşık görünmektedir. Opiatlar, kokain ve diğer kötüye kullanılan maddeler gibi NMDA antagonistlerinin (fensiklidin (PCP) ve MK-80'i içeren ) kendilerinin de güçlü uyarıcı ve reinforcing etkileri vardır ve kötüye kullanılan maddelerin aktive edici ve reinforcing etkilerini kuvvetlendirebilir. Bu bulgular, NMDA reseptör antagonistlerinin kronik alımının analjezik tolerans ve lokomotor duyarlaştırma etkilerinden bağımsız olarak, belirli maddeleri daha bağımlılık yapıcı hale getirebileceğini düşündürmektedir. Net olarak, bu ajanlar arasındaki karmaşık etkileşimin moleküler ve hücresel temelini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bağımlılığın bazı uzun süreli özellikleri, ilk kez gelişim sırasındaki nöronların büyüme ve farklılaşmasındaki rolleri için çalışılan fakat şimdi yetişkin nöronlarının yaşamda kalmalarını, idame etmelerini ve sinyal transdüksiyonunda önemli rol oynadıkları bilinen nörotrofik faktörleri içeriyor olabilir. Bu ihtimal hipotez seviyesinde kalırken, özel beyin bölgelerine doğrudan nörotrofik faktör infüzyonunun, kronik opiat veya kokain kullanımına karşı oluşan özel moleküler adaptasyonlardan koruduğu ve tersine çevirdiği gösterilmiştir. Ek olarak maddeye kronik mağruz kalmanın nörotrofik faktör signaling kaskadlardaki özel protein konsantrasyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir.

Bağımlılıkla ilgili özellikle kalıcı adaptasyonların araştırılmasındaki önemli varsayım, kalıcı adaptasyonların mezolimbik dopamin sistemi dışı bölgelerde de oluşabileceğidir. Serebral korteks, hipokampus ve diğer limbik yapılar (örn. amigdala ve septum) gibi diğer beyin bölgelerinin muhtemel ilgileri, bağımlılığın karmaşık kognitif, afektif ve motivasyonel komponentleri üzerinde temel almaktadır. Yine de maddeye kronik mağruz kalmanın bu bölgedeki nöronların fizyolojik ve biyokimyasal özellikleri üzerine etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Benzer şekilde akut madde reinforcement ölçümlerinin ötesine giden hayvan modellerine ve bu bölgelerin bağımlılığın daha karmaşık yanlarındaki rolünü belirlemeye ihtiyaç vardır.5

Eric J. Nestler ve George K. Aghajanian'ın Science dergisindeki (3.Eylül.1997, vol 278), "Molecular and Cellular Basis of Addiction" adlı yazısından kısaltılarak tercüme edilmiştir.