

Received: 2009.10.13
Accepted: 2009.11.19
Published: 2009.12.21

Rola endogennych neuropeptydów w patomechanizmie uzależnienia alkoholowego*

Role of endogenous neuropeptides in the pathomechanism of alcohol addiction

Urszula Rudzińska, Jadwiga Zalewska-Kaszubska

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Prześlędzono piśmiennictwo dotyczące roli endogennych neuropeptydów w etiologii alkoholizmu. Wiele prac wskazuje na ich udział w rozwoju zespołu zależności alkoholowej. Poznano dość dobrze rolę peptydów opioidowych, a ostatnio zwrócono również uwagę na peptydy regulujące apetyt w ośrodkowym układzie nerwowym: leptynę, grelinę, neuropeptyd Y, galaninę oraz oreksyny. Okazało się, że mogą być również zaangażowane w regulację spożycia alkoholu oraz wystąpienie głodu alkoholowego. Z innych ośrodkowych peptydów duże znaczenie przypisuje się kortykoliberynie, której zwiększone stężenie w okresie odstawienia jest odpowiedzialne za wystąpienie zachowań lękowych. Poznanie procesów związanych z działaniem neuropeptydów może ułatwić poszukiwanie nowych leków, które pozwolą dostosować terapię zespołu zależności alkoholowej do indywidualnego pacjenta oraz przyczynić się do zwiększenia jej skuteczności.

Słowa kluczowe:

alkohol • zespół zależności alkoholowej • neuropeptydy • beta-endorfina • leptyna • grelina • neuropeptyd Y • galanina • oreksyny

Summary

Recent studies with endogenous neuropeptides have indicated their modulating role in the etiology of alcoholism. The role of endogenous opioids is relatively well known and there is growing evidence for a role of the appetite-regulating peptides leptin, ghrelin, neuropeptide Y, galanin, and orexins. It has been demonstrated that these peptides could also be involved in alcohol intake regulation and the occurrence of alcohol craving. Moreover, important significance is attached to corticotrophin-releasing factor, since an increased level of this peptide during alcohol withdrawal is responsible for the occurrence of anxiety behaviors. Knowledge of the processes tied with neuropeptides is needed in the search for more effective therapy for alcohol addiction as their actions could perhaps facilitate the search for new medicines which would adapt the therapy to the individual patient as well as contribute to increasing the effectiveness of alcohol addiction therapy.

Key words:

alcohol • addiction • neuropeptides • beta-endorphin • leptin • ghrelin • neuropeptide Y • galanin • orexines

* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 503-3011-1.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=901153>**Word count:** 4443**Tables:** –**Figures:** –**References:** 89**Adres autorki:** dr hab. n. farm. Jadwiga Zalewska-Kaszubska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź; e-mail: jadwiga.zalewska-kaszubska@umed.lodz.pl

Badania nad patomechanizmem uzależnienia alkoholowego wykazały, że w jego rozwój w dużym stopniu zaangażowane są neuropeptydy podwzgórza. Z licznych badań wynika, że znaczącą rolę w etiologii alkoholizmu mają peptydy opioidowe, zwłaszcza beta-endorfina, której niedobór może być przyczyną nadużywania alkoholu [21,23,87,88]. W ostatnich latach okazało się, że również inne neuropeptydy wytwarzane w ośrodkowym układzie nerwowym mogą odgrywać ważną rolę w procesie uzależnienia alkoholowego. Z badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych uzyskano przesłanki świadczące o istnieniu dodatkowego sprzężenia zwrotnego między poziomem przyjmowanych w diecie tłuszczów oraz ilością spożywanego alkoholu a poziomem podwzgórzowych neuropeptydów regulujących apetyt, takich jak: galanina czy oreksyna. Spożycie wysokotłuszczowego pokarmu lub etanolu może powodować wzrost poziomu tych neuropeptydów, które ponownie mogą stymulować przejadanie się czy nadmierne picie alkoholu [47].

ENDOGENNE PEPTYDY OPIOIDOWE

Do endogennych peptydów opioidowych należą m.in. beta-endorfina, enkefalinowy i dynorfiny. Występują one w ośrodkowym układzie nerwowym, przysadce mózgowej, przewodzie pokarmowym, w nerwach autonomicznych, rdzeniu nadnerczy, trzustce, komórkach śluzówki żołądka, wątrobie, sercu, płucach, oraz osoczu krwi. Rola fizjologiczna peptydów opioidowych nie jest jeszcze w pełni wyjaśniona, choć wiadomo, że są zaangażowane w wielu procesach fizjologicznych, np.: zmniejszaniu bólu, regulacji przyjmowania pokarmów, uczeniu, konsolidacji pamięci i przypominaniu oraz regulacji uwalniania hormonów i neuroprzekazników. Endogenne peptydy odgrywają również ważną rolę w wystąpieniu nagradzającej funkcji alkoholu. Alkohol powoduje aktywację systemu opioidowego, czego konsekwencją jest bezpośrednio lub pośrednio wywołany wzrost uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (*nucleus accumbens*), najważniejszej strukturze mezolimbicznego układu nagrody, odpowiadającej za działanie nagradzające i pełniącej najważniejszą rolę w rozwoju uzależnień [27]. Liczne prace, zarówno eksperymentalne jak i kliniczne, wiążą rozwój uzależnienia alkoholowego z wrodzonymi zaburzeniami w mezolimbicznym układzie nagrody oraz ze zmianami adaptacyjnymi wywołanymi przez przewlekłe nadużywanie alkoholu. Najważniejszym endogennym peptydem opioidowym zaangażowanym w rozwój uzależnienia alkoholowego jest beta-endorfina.

β-ENDORFINA

Badania laboratoryjne

Badając biochemiczne podstawy uzależnienia alkoholowego stwierdzono, że jednorazowe podanie alkoholu powoduje

wzrost stężenia endogennej β-endorfiny w strukturach mózgu, takich jak podwzgórze [61] czy centralne jądro migdałowe [44]. Również po jednorazowym podaniu alkoholu obserwuje się wzrost uwalniania przysadkowej beta-endorfiny, czego odzwierciedleniem jest wzrost jej stężenia w osoczu krwi [84,85]. W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że uwalnianie beta-endorfiny z podwzgórza i przysadki zależy od dawki alkoholu [18,33]. Chociaż, jednorazowa dawka zwiększa uwalnianie mózgowej i przysadkowej beta-endorfiny, to przewlekłe podawanie etanolu zmniejsza aktywność opioidową [79,81]. Zaobserwowano, że w przysadce mózgowej szczurów przewlekłe spożywających alkohol występuje obniżona ekspresja genów prekursora β-endorfiny – proopiomelanokortyny (POMC), co może świadczyć o istnieniu odwrotnej korelacji między ilością spożywanego alkoholu, a ekspresją genów POMC. U zwierząt tych stwierdzono również obniżone stężenie β-endorfiny w osoczu, co może sugerować, że w wyniku przewlekłego spożywania etanolu doszło do dysregulacji endogennego systemu opioidowego [82].

Na podstawie badań na liniach szczurów preferujących i niepreferujących alkoholu stwierdzono, że jednorazowe podanie etanolu powoduje u zwierząt preferujących zamiennie wyższe uwalnianie beta-endorfiny niż u ich niepreferujących odpowiedników [84]. Badania przeprowadzone na szczurach ze zwiększoną (Warsaw high preferring; WHP) i zmniejszoną preferencją alkoholu etylowego (Warsaw low preferring; WLP) wykazały również różnice w podstawowym stężeniu beta-endorfiny między tymi liniami szczurów. U szczurów WHP zaobserwowano zdecydowanie niższe stężenie β-endorfiny, ale po podaniu alkoholu procentowy wzrost poziomu tego peptydu był większy niż u szczurów WLP [84].

U myszy z genetycznie zmniejszoną ekspresją β-endorfiny wykazano zwiększone spożycie etanolu w warunkach wolnego wyboru [23]. Grahame i wsp. [21] zaobserwowali, że myszy niesyntetyzujące β-endorfiny spożywają większe ilości alkoholu, w porównaniu z typem dzikim, jedynie przez pierwsze 10 dni dostępu do alkoholu, po dłuższym czasie ilości spożywanego alkoholu w obu grupach były zbliżone. Naltrekson, antagonist receptorów opioidowych, powodował zmniejszenie spożywania alkoholu w obu badanych grupach zwierząt, co potwierdziło przypuszczenia, że spożywanie etanolu jest związane z aktywacją receptorów opioidowych [21]. Również badania z wykorzystaniem innych leków, stosowanych w terapii zespołu zależności alkoholowej, takich jak: akamprozat i topiramet, potwierdzają udział endogennego układu opioidowego w patogenezie uzależnienia alkoholowego [84,86].

W badaniach nad wpływem przewlekłego stosowania akamprozatu i naltreksonu na spożycie alkoholu w warunkach



wolnego wyboru, zaobserwowano zmniejszenie spożycia etanolu, któremu towarzyszył wzrost stężenia endogennej β -endorfiny [87,88]. Takie działanie akamprozatu i naltreksonu może kompensować niedobór peptydu obserwowany w czasie abstynencji, a dzięki temu przyczyniać się do zwiększenia skuteczności terapii wymienionymi lekami.

Badania kliniczne

Badania kliniczne wykazały u osób uzależnionych, chronicznie spożywających alkohol obniżone stężenia osoczowe β -endorfiny [79]. Stwierdzony niski poziom β -endorfiny utrzymuje się bardzo długo, występuje nawet po ponad 10-letniej abstynencji [12]. Takie zmiany w systemie opioidowym przyczyniają się do rozwoju zachowań lękowych i dyskomfortu, charakterystycznego dla wczesnego odstawienia. Niedobór β -endorfiny jest związany również z nasileniem głodu alkoholowego. Etanol zwiększa poziom β -endorfiny, a co za tym idzie odwraca objawy odstawienne, stanowi to motywację do sięgania po kolejne jego porcje. W badaniach klinicznych Kiefer i wsp. [36] zaobserwowali, że wzrost stężenia β -endorfiny występuje u pacjentów leczonych jednym z najskuteczniejszych leków, akamprozatem.

U osób z dużym genetycznym ryzykiem rozwoju uzależnienia od alkoholu, pochodzących z rodzin, w których od trzech pokoleń występowało to uzależnienie, stwierdzono niższą, podstawową aktywność β -endorfiny oraz wyraźnie większy wzrost poziomu β -endorfiny w odpowiedzi na alkohol w porównaniu do osób nieobciążonych genetycznym ryzykiem uzależnienia [19]. Odpowiedź hormonalna na alkohol jest więc różna u osób z dziedziczną predyspozycją do uzależnienia i na tej podstawie Froehlich i wsp. [16] zasugerowali, że zmiany poziomu peptydów pod wpływem alkoholu mogłyby być wykorzystywane jako marker genetycznego ryzyka wystąpienia uzależnienia alkoholowego. Spośród czterech badanych przez nich peptydów (hormonu adrenokortykotropowego, β -endorfiny, kortyzolu i prolaktyny) tylko dla β -endorfiny wykazali wpływ czynników dziedzicznych na jej wydzielanie w odpowiedzi na podanie alkoholu [16]. Różnice w indywidualnej wrażliwości układu opioidowego, mogą być odpowiedzialne za różnice w nasileniu głodu alkoholowego i ryzyka uzależnienia.

LEPTYNA

Leptyna jest hormonem polipeptydowym zbudowanym ze 167 aminokwasów, wytwarzanym głównie przez komórki tłuszczowe (adypocyty), a jej poziom we krwi jest zależny od zapasów zgromadzonego w organizmie tłuszczu. Leptyna wpływa na ośrodek sytości w podwzgórzu, hamując wydzielanie neuropeptydu Y, co skutkuje zahamowaniem apetytu i zwiększeniem zużycia energii, bierze więc udział w regulacji masy ciała [55]. Leptyna wpływa również na inne mechanizmy regulacyjne, zmienia ekspresję genów kortykoliberyny (CRF) i proopiomelanokortyny (POMC) w podwzgórzu, a także zmienia czynność osi przysadkowo-podwzgórzowo-nadnerczowej, odpowiedzialnej m.in. za reakcje stresowe [31]. Leptyna działa poprzez receptory leptynowe, których obecność stwierdzono również w strukturach ośrodkowego układu nerwowego niezaangażowanych w regulację masy ciała, takich jak kora mózgowa, jądra podstawne, mózdzek, hipokamp oraz wzgórce

[3,24]. Takie rozmieszczenie receptorów sugeruje, że rola leptyny nie ogranicza się tylko do regulacji zużycia energii.

Od kilku lat badana jest rola tego neuropeptydu w przebiegu choroby alkoholowej. Głównym kierunkiem badań jest określenie związku leptyny z wystąpieniem głodu alkoholowego (craving).

Badania laboratoryjne

Wyniki badań Kiefera i wsp. [37] sugerują, że leptyna może zwiększać motywację do spożywania alkoholu po okresie jego odstawienia. Myszy przyzwyczajone do spożywania etanolu, po dootrzewnowym podaniu rekombinowanej leptyny wykazywały znacznie większe jego spożycie po okresie ograniczonego dostępu w porównaniu z grupą kontrolną. W przeciwieństwie do tych badań Polidori i wsp. [60] nie wykazali żadnego wpływu leptyny na spożycie etanolu przez szczury preferujące alkohol, ani po podaniu jednorazowym ani wielokrotnym, jakkolwiek leptyna w takich warunkach zmniejszała przyjmowanie pokarmu.

Badania kliniczne

Badania kliniczne wykazały, że osoczowe stężenie leptyny u hospitalizowanych alkoholików jest wyraźnie wyższe, niż u zdrowych ochotników [34,55]. Zaobserwowano, że stężenie tego neuropeptydu spadało po odstawieniu alkoholu od pierwszego do czternastego dnia abstynencji [34]. Wykazano także pozytywną korelację między poziomem leptyny, a pojawieniem się głodu alkoholowego w pierwszych dniach odstawienia. U pacjentów wykazujących silniejsze objawy głodu alkoholowego stwierdzono wyższe osoczowe poziomy leptyny. Ustalono, że podniesione stężenie tego peptydu jest niezależne od profilu żywieniowego chorego oraz zasobów tłuszczu w organizmie [55]. Również późniejsze badania potwierdzają wpływ zwiększonego stężenia leptyny na głód alkoholowy u osób uzależnionych [28,41].

Kiefer i wsp. [35] przeprowadzili randomizowane badania kliniczne oceniające wpływ terapii akamprozatem i naltreksonem, najskuteczniejszymi preparatami stosowanymi obecnie w leczeniu zespołu zależności alkoholowej, na osoczowe stężenia leptyny u pacjentów w okresie abstynencji. Kontrolowano związek stężenia leptyny z głodem alkoholowym, a co za tym idzie z czasem utrzymania abstynencji i wystąpieniem nawrotu choroby. Stężenia leptyny badano w grupie alkoholików po detoksykacji, poddawanych leczeniu akamprozatem lub naltreksonem lub oboma lekami łącznie. Stwierdzono, że wraz ze spadkiem stężenia leptyny w osoczu, zwłaszcza w grupie, w której zastosowano leczenie połączone akamprozatem i naltreksonem wydłuża się czas abstynencji oraz zmniejsza się ryzyko nawrotu w trakcie leczenia [35]. Natomiast podniesiony poziom leptyny utrzymujący się u osób otrzymujących placebo był związany z wystąpieniem nawrotu choroby alkoholowej. Na podstawie przeprowadzonych badań Kiefer i wsp. [35] sugerują, że zwiększone stężenie osoczowe leptyny może poprzedzać nawrót przyjmowania alkoholu po okresie abstynencji. Ponadto, autorzy uważają, że poziom tego peptydu może być ważnym ogniwem pośredniczącym w wystąpieniu efektu leczniczego akamprozatu i naltreksonu ponieważ stężenie leptyny w czasie leczenia obniża się.

GRELINA

Grelina jest peptydem zbudowanym z 28 aminokwasów, wydzielanym przez komórki endokryne przewodu pokarmowego oraz przez neurony podwzgórza, a receptory greliny są rozmieszczone w różnych strukturach mózgu. W warunkach fizjologicznych grelina nasila uwalnianie hormonu wzrostu oraz pobudza apetyt i zwiększa masę ciała. Domózgowe iniekcje greliny silnie stymulują przyjmowanie pokarmu przez szczury [39,53]. Z badań doświadczalnych wynika, że w działaniu greliny pośredniczą neuropeptyd Y oraz białko Agouti (AGRP – Agouti-related protein). Dowiedziono, że przeciwciała NPY i AGRP oraz antagoniści receptorów tych peptydów znoszą nasilone łaknienie, wywołane przez uprzednie podanie greliny [30,53]. Ponieważ grelina nasila ekspresję genów NPY oraz blokuje indukowany przez leptynę spadek apetytu, zakłada się, że istnieje konkurencyjna interakcja między greliną a leptyną w regulacji łaknienia [53]. Głód jest stymulowany przez obniżone stężenie leptyny i podniesione stężenie greliny.

Badania kliniczne

Dane dotyczące zaangażowania greliny w patofizjologię uzależnienia od alkoholu są niejednoznaczne. W badaniach klinicznych wykazano zarówno zwiększone, jak i obniżone stężenia tego peptydu. W badaniach przeprowadzonych na grupie 47 mężczyzn uzależnionych od alkoholu stwierdzono wyraźnie zwiększone osoczowe stężenie greliny w okresie przedłużonej abstinencji w porównaniu z grupą kontrolną, jak również pozytywną korelację między podniesionym stężeniem greliny, a czasem trwania abstinencji [38]. Natomiast badania Krausa i wsp. [42] nie wykazały takiej korelacji, jakkolwiek wykazały zwiększone stężenie greliny zarówno u aktywnie pijących alkoholików, jak i u osób uzależnionych w okresie wczesnego odstawienia. Przeciwnie wyniki uzyskali Addolorato i wsp. [1], którzy ustalili że stężenie greliny jest wyraźnie obniżone u osób uzależnionych od alkoholu. Dodatkowo stwierdzono, że występuje pozytywna korelacja między greliną a głodem alkoholowym, co znaczy, że osoby, u których występowało wyższe niż u pozostałych stężenie greliny, odczuwały wyraźnie większy głód alkoholowy. Zasugerowano, że niższe stężenie greliny może być w tym przypadku powiązane z nieprawidłowym, osłabionym profilem odżywienia organizmu osób uzależnionych. W powyższym badaniu testowano osoby po spożyciu dużych ilości alkoholu, substancji kalorycznej, więc wyniki są zgodne z danymi mówiącymi o spadku poziomu greliny w wyniku przyjęcia kalorycznego posiłku [30]. Zimmermann i wsp. [89] stwierdzili, że jednorazowe podanie alkoholu istotnie zmniejsza poziom krążącej greliny, jednak w stopniu znacznie większym niż wynikałoby to z kaloryczności danej porcji alkoholu. Potwierdza to przypuszczenia co do związku poziomu greliny ze stanem odżywienia organizmu, ale sugeruje również obecność innych mechanizmów mających wpływ na zmiany stężenia greliny po przyjęciu alkoholu. Badania późniejsze wskazują, że różne tkanki zaangażowane w sekrecję greliny reagują w odmienny sposób na podanie alkoholu, co przynajmniej częściowo może tłumaczyć różnice w dotychczasowych wynikach badań nad związkiem alkoholu i greliny [4]. Przypuszczenie, że etanol działa odmiennie na wydzielanie greliny w różnych miejscach jej

syntezy, utrudnia jednoznaczne określenie jej roli w patomechanizmie uzależnienia.

NEUROPEPTYD Y

Neuropeptyd Y (NPY) jest 36-aminokwasowym peptydem występującym w wielu strukturach ośrodkowego układu nerwowego, a zwłaszcza w korze mózgowej, prążkowi, jądrze migdałowatym i podwzgórzu [22]. NPY działa przez co najmniej cztery podtypy receptorów: Y1, Y2, Y4, Y5, należących do rodziny receptorów związanych z białkiem G, których aktywacja prowadzi do zmniejszenia powstawania cyklicznego AMP [52]. Neuropeptyd Y wpływa na łaknienie, co wykazano w badaniach na szczurach, u których po dootrzewnowym podaniu tego peptydu zaobserwowano wyraźne zwiększenie ilości przyjmowanego pokarmu [10]. NPY wykazuje również działanie przeciwlękowe. Przypuszcza się, że te dwa działania neuropeptydu Y są od siebie niezależne i odpowiadają za nie różne struktury ośrodkowego układu nerwowego [25]. Neuropeptyd Y odgrywa również rolę w zmniejszaniu pobudliwości neuronalnej. W badaniach na szczurach stwierdzono, że NPY wykazuje działanie przeciwdrgawkowe [83].

W ostatnim czasie zwiększa się liczba doniesień sugerujących, że NPY jest zaangażowany w procesy uzależnienia alkoholowego.

Badania laboratoryjne

Badania przeprowadzone na szczurach preferujących (P) i niepreferujących (NP) alkoholu wykazały, że zwierzęta linii P wykazują wyraźnie niższe stężenie NPY w jądrze migdałowatym, podwzgórzu i korze czołowej [14]. U zwierząt preferujących alkohol wykazano polimorfizm genu NPY, który może być odpowiedzialny za zmieniony poziom neuropeptydu Y [73]. Stwierdzono również, że myszy z genetycznym brakiem NPY (NPY^{-/-}) przyjmują większe ilości etanolu, niż myszy typu dzikiego i są bardziej odporne na jego sedatywne działanie. Natomiast myszy z nadekspresją genu NPY, przyjmują mniejsze ilości etanolu oraz wykazują większą wrażliwość na jego działanie sedatywne [75]. Obserwacje te sugerują istnienie odwrotnej korelacji między aktywnością neuropeptydu Y, a konsumpcją etanolu. Potwierdzają to również badania przeprowadzone na dwóch liniach szczurów preferujących alkohol, w których wykazano zmniejszenie spożycia alkoholu po podaniu NPY do komór mózgu [5,6]. Ponadto u szczurów w okresie odstawienia alkoholu, po jego przedwlekłym przyjmowaniu, zaobserwowano obniżoną ekspresję NPY w korze mózgowej, jądrze migdałowatym oraz w podwzgórzu [67]. Prawdopodobnie obniżona aktywność NPY w tych rejonach mózgu jest odpowiedzialna za wystąpienie objawów odstawiennych. Ponieważ NPY ma zdolność hamowania nadwrażliwości neuronów kory mózgowej oraz ma właściwości anksjolityczne, można przypuszczać, że jego obniżone stężenie w okresie abstinencji jest przyczyną zwiększonej pobudliwości neuronów oraz wystąpienia zachowań lękowych.

W najnowszych badaniach stwierdzono, że podanie neuropeptydu Y do jądra migdałowatego szczurów preferujących alkohol hamuje wzrost przyjmowania etanolu po okresie odstawienia, czego nie obserwowano po podaniu



NPY szczurom tej samej linii, które miały stały dostęp do alkoholu [20]. Gilpin i wsp. [20] na podstawie swoich badań sugerują, że jądro migdałowe pośredniczy w hamującym wpływie NPY na konsumpcję etanolu, oraz że NPY może blokować nawroty picia, przez zmniejszanie objawów lękowych towarzyszących okresom jego odstawienia [20].

Badania genetyczne i farmakologiczne dowodzą, że za regulację dobrowolnego przyjmowania alkoholu oraz za niektóre efekty jego spożywania jest odpowiedzialny receptor Y1. Stwierdzono, że myszy z inaktywowanym genem kodującym receptory Y1, spożywają większe ilości etanolu i są mniej wrażliwe na jego sedatywne działanie [74]. Z innych badań wynika, że podanie BIBP 3226, antagonisty receptora Y1 do jądra przykomorowego nie ma wpływu na konsumpcję etanolu u badanych zwierząt, natomiast podanie tego związku do ciała migdałowego zmniejsza spożycie alkoholu w procedurze samopodawania [71]. Również dootrzewnowe podanie pochodnej morfolinopirydyny, selektywnego antagonisty receptora Y1 powoduje zmniejszenie spożycia etanolu przez myszy preferujące alkohol etylowy [72].

Z powyższych badań na zwierzętach wynikają pewne niekonsekwencje dotyczące zaangażowania systemu NPY w spożywanie alkoholu, uzależnienie i odstawienie. W przeciwieństwie do działania antagonistów receptorów Y1, zmniejszających spożycie alkoholu, myszy ze znokautowanym genem tego receptora wykazują zwiększone spożycie. Według Sparta i wsp. [72] sprzeczności te mogą wynikać z tego, że genetycznie uwarunkowany brak receptorów Y1 trwa przez całe życie, natomiast farmakologiczna blokada tego receptora jest krótkotrwałą ingerencją w system NPY. Istnieje również możliwość, że antagonisty receptora Y1 nie blokują wszystkich receptorów w krytycznych dla uzależnienia obszarach mózgu [72].

Podobnie do myszy NPY^{-/-}, myszy Y1^{-/-} są mniej wrażliwe na działanie sedatywne alkoholu [75]. Uważa się, że receptor Y1 może być odpowiedzialny za działanie toksyczne alkoholu i ograniczający w ten sposób jego spożycie [58]. U pozbawionych receptora Y1 zwierząt, może występować oporność na toksyczne działanie alkoholu, co może zwiększać ryzyko nadmiernego spożycia [58].

Z badań przedklinicznych wynika, że antagoniści receptora Y1 poza zmniejszeniem spożycia etanolu, wykazują u badanych zwierząt działanie lękotwórcze oraz warunkową awersję miejsca (conditioned place aversion), co ogranicza ich wykorzystanie w warunkach klinicznych [11]. Przeciwnie, agoniści receptora Y1 wykazują działanie anksjolityczne [25]. Nasilenie przekąźnictwa neuropeptydu Y przez związek BIIE0246 antagonistę presynaptycznych receptorów NPY-Y2, prowadzi do zmniejszenia spożycia alkoholu [65]. Zmniejszenie spożycia alkoholu przez zwierzęta uzależnione występuje po mniejszej dawce BIIE0246, niż u zwierząt kontrolnych, co może świadczyć o nadwrażliwości systemu NPY u tych zwierząt [76].

GALANINA

Galanina, zbudowana z 29 aminokwasów, występuje głównie w neuronach podwzgórza: w jądrze przykomorowym (paraventricular nucleus – PVN) i jądrze łukowatym

(arcuate nucleus – ARC) oraz w mniejszych ilościach w innych strukturach podwzgórzowych [46]. Galanina jest kolejnym peptydem zaangażowanym w proces regulacji apetytu przez zwiększanie łaknienia. Stężenie galaniny podnosi się po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku, co sugeruje pozytywne sprzężenie zwrotne regulujące jej poziom. Mikroiniekcje galaniny do jądra przykomorowego i komory trzeciej mózgu szczurów stymulują przyjmowanie pokarmów, zwłaszcza wysokotłuszczowych [43]. Z kolei dieta wysokotłuszczowa powoduje wzrost ekspresji i syntezy endogennej galaniny w strukturach podwzgórza, w jądrze przykomorowym oraz wyniosłości przyśrodkowej podwzgórza [48]. Stwierdzono również, że iniekcje galaniny do PVN wywołują wzrost uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody, strukturze układu nagrody [63]. W OUN galanina oprócz regulacji apetytu bierze udział w procesach percepcji, nauki i zapamiętywania, ma wpływ na nastrój, wystąpienie lęku i depresji oraz na przyjmowanie alkoholu [29,46]. Galanina w ośrodkowym układzie nerwowym działa przez co najmniej trzy typy receptorów związanych z białkiem G: GALR1, GALR2 i GALR3 [15].

Badania laboratoryjne

Z badań laboratoryjnych wynika, że spożywanie alkoholu wpływa na poziom galaniny w podwzgórzu. U szczurów obu płci otrzymujących etanol dootrzewnowo, jak i u tych, które piły alkohol w warunkach wolnego wyboru zaobserwowano zwiększoną ekspresję mRNA galaniny w jądrze grzbietowo-przyśrodkowym i przykomorowym podwzgórza. Poziom mRNA zmniejsza się natomiast w czasie odstawienia alkoholu podtrzymanego przez podawanie naloksonu, antagonisty receptorów opioidowych. Iniekcje naloksonu powodują wyraźny spadek ekspresji mRNA galaniny u szczurów pijących alkohol, ale nie u szczurów pijących wodę. Sugeruje to jednoczesne zaangażowanie galaniny i opioidów w spożywanie alkoholu [49].

Lewis i wsp. [50] w badaniach przeprowadzonych na szczurach preferujących alkohol zaobserwowali, że podanie galaniny do trzeciej komory mózgu powoduje wyraźny wzrost ilości spożywanego przez nie alkoholu. Taki sam efekt wywołuje podanie galaniny do jądra przykomorowego [62]. W obu przypadkach podanie związku M40, antagonisty receptorów galaninowych, powodowało zahamowanie działania uprzednio podanej galaniny. Badania te potwierdzają, że nasilone spożycie alkoholu jest bezpośrednio związane z poziomem galaniny. W obu badaniach zwierzęta nie wykazywały zwiększonego spożycia paszy po iniekcjach galaniny. Można przypuszczać, że fizjologiczne stymulowanie apetytu przez galaninę jest u szczurów chronicznie spożywających etanol zmienione. U zwierząt tych występuje stymulacja przyjmowania alkoholu, a nie pokarmu. Wyniki powyższych badań mogą sugerować istnienie pętli sprzężenia zwrotnego (etanol powoduje zwiększenie poziomów galaniny, galanina zwiększa ilość spożywanego alkoholu), która może prowadzić do nadmiernego przyjmowania alkoholu u zwierząt podatnych na uzależnienie [51].

Badania kliniczne

W badaniach na dwóch odległych etnicznie grupach ludzi wykazano istnienie haplotypu, czyli zestawu polimorfizmów pojedynczych nukleotydów dla galaniny, związanego

z wystąpieniem alkoholizmu. Rezultaty tych badań sugerują, że galanina może się przyczyniać do podatności na rozwój uzależnienia [8]. W badaniach na 325 niespokrewnionych ochotnikach spośród pięciu populacji określono strukturę haplotypów receptorów galaniny: GALR1, GALR2 i GALR3. Stwierdzono, że tylko receptor GALR3 mediuje działania galaniny związane z nadużywaniem alkoholu. Geny pozostałych dwóch receptorów, nie mają wpływu na wystąpienie uzależnienia [7].

OREKSYNY

W 1998 r. zidentyfikowano dwa podwzgórzowe neuro-peptydy: oreksynę A, zbudowaną z 33 aminokwasów oraz oreksynę B zbudowaną z 28 aminokwasów [69]. Peptydy te nazywane również hipokretynami, powstają z tego samego prekursora, preprooreksyny, w procesie proteolizy. Oreksyny wytwarzane są w polu bocznym (lateral hypothalamic area – LHA) oraz jądrze grzbietowo-przyśrodkowym podwzgórza (dorsomedial hypothalamic nucleus – DMH), strukturach odpowiadających za regulację apetytu [54]. Peptydy te działają poprzez dwa receptory związane z białkiem G: OX_1R i OX_2R [77]. Oreksyny spełniają w OUN wiele funkcji, chociaż początkowo uważano, że biorą udział tylko w regulacji apetytu. Dokomorowa iniekcja oreksyny stymuluje pobieranie pokarmu u szczurów, a u zwierząt poszczających przez 48 godz. obserwowano wzrost ekspresji mRNA preprooreksyny [69]. Obecnie wiadomo, że oreksyny są również zaangażowane w procesy regulacji snu i czuwania, regulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, a zwłaszcza wydzielania kortykoliberyny i hormonu adrenokortykotropowego [68,70]. Oreksyny są zaangażowane również w procesy odczuwania przyjemności oraz w rozwój uzależnienia od alkoholu [47].

Badania laboratoryjne

Badania doświadczalne wykazały, że oreksyny są zaangażowane w poszukiwanie środków uzależniających m.in. od alkoholu. W badaniach przeprowadzonych na liniach szczurów preferujących alkohol, stwierdzono, że po dootrzewnowym podaniu SB-334867, antagonisty receptora oreksynowego OX_1R , zwierzęta znajdujące się w sytuacji, która poprzednio wiązała się z dostępnością alkoholu, nie przejawiały zachowań mających na celu znalezienie alkoholu. Pod wpływem antagonisty receptora oreksynowego nastąpiło zniesienie głodu alkoholowego u badanych szczurów. Ponadto u tych zwierząt wykazano zwiększoną ekspresję mRNA oreksyn w bocznej części podwzgórza [45]. W zgodzie z powyższymi badaniami są wyniki testów na szczurach przyzwyczajanych do dobrowolnego picia etanolu. Iniekcja oreksyny A bezpośrednio do PVN zwiększała u nich ilość spożywanego alkoholu. Z kolei alkohol stymulował u tych zwierząt ekspresję genów oreksyn. Możliwe jest więc istnienie pętli pozytywnego sprzężenia zwrotnego, która kontroluje spożywanie pokarmu i etanolu, podobnie jak w przypadku regulacji tych procesów przez galaninę.

KORTYKOLIBERYNA (CRF)

Kortykoliberyna (corticotropin-releasing factor – CRF) jest 41-aminokwasowym peptydem szeroko rozpowszechnionym w ośrodkowym układzie nerwowym [57]. Największa koncentracja komórek zawierających CRF występuje w jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN). Wydzielanie CRF w tej

strukturze mózgu wiąże się z aktywacją osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, która pośredniczy w wywołaniu fizjologicznej odpowiedzi na stres. Podczas stresu następuje zwiększona synteza kortykoliberyny w PVN, a następnie peptyd ten przechodzi przez układ naczyniowy do przysadki mózgowej. W przysadce CRF nasila ekspresję genów proopiomelanokortyny (POMC) oraz stymuluje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i β -endorfiny, peptydów wywodzących się z POMC [64]. Na podstawie badań zidentyfikowano dwa typy receptorów dla kortykoliberyny: CRF_1 i CRF_2 . Receptor CRF_1 występuje w przysadce mózgowej, korze nowej, a także w strukturach mózgu przekazujących bodźce czuciowe. Jego aktywacja jest związana ze zwiększeniem reakcji na stres. Drugi typ receptora, CRF_2 występuje głównie na obwodzie, w mniejszym stopniu w takich strukturach mózgu jak przegroda, podwzgórze i jądro grzbietowe szwu. Pobudzenie receptora CRF_2 prowadzi do zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu i zmniejszenia reakcji na stres [9,40]. Wzrost stężenia kortykoliberyny odpowiada również za zahamowanie zachowań poznawczych w nowym środowisku, zwiększenie agresji, spadek apetytu oraz obniżenie aktywności seksualnej [57].

Z badań wynika, że kortykoliberyna pełni również znaczącą rolę w etiologii zespołu zależności alkoholowej.

Badania laboratoryjne

W badaniach na szczurach preferujących alkohol etylowy zaobserwowano, że w czasie jego przyjmowania stężenie CRF w jądrze migdałowatym zwierząt jest obniżone [13]. Natomiast w okresie abstynencji stężenie tego peptydu zwiększa się w czasie do 12 godzin po odstawieniu alkoholu [59]. Zaobserwowano, również że obniżonemu stężeniu CRF w trakcie spożywania alkoholu towarzyszy sensytyzacja receptorów CRF [13]. Wyniki tych badań sugerują, że przeciwłękowe działanie alkoholu może być związane z supresją systemu CRF, a zachowania lękowe towarzyszące odstawieniu alkoholu są spowodowane nadczynnością tego systemu. Podanie antagonisty receptorów CRF_1 znosi zachowania lękowe wywołane u badanych zwierząt odstawieniem alkoholu. Sugeruje to istotną rolę receptora CRF_1 w wystąpieniu zachowań lękowych związanych z abstynencją oraz w mediowaniu nadmiernego spożywania alkoholu przez zwierzęta uzależnione [56]. Stwierdzono również, że antagonistę CRF_1 zmniejsza nadmierną konsumpcję etanolu przez uzależnione szczury, które przeszły uprzednio krótki okres odstawienia, natomiast nie wpływa na konsumpcję alkoholu u zwierząt kontrolnych [17]. Aktywacja presynaptycznego receptora CRF_2 przez agonistę tego receptora – urokortynę 3, prowadząca do zmniejszenia uwalniania kortykoliberyny, może się przyczynić do zredukowania zachowań lękowych w czasie abstynencji. Dodatkowo, iniekcje urokortyny 3 zmniejszają ilości dobrowolnie przyjmowanego etanolu po okresie jego odstawienia [78].

Dane te sugerują, że zablokowanie receptora CRF_1 oraz aktywacja receptora CRF_2 , mogą się stać nowymi, farmakologicznymi celami w leczeniu alkoholizmu u ludzi [17,78].

Badania kliniczne

W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększone stężenie CRF w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób uzależnionych



w czasie odstawienia alkoholu, zwłaszcza w pierwszym dniu, stopniowo malejące wraz z trwaniem abstynencji [2]. Von Bardeleben i wsp. [80] stwierdzili, że w okresie wczesnego odstawienia występuje również podwyższone stężenie kortyzolu oraz związana z hiperkortyzolemią depresja. Z powodu nadmiaru kortyzolu następuje kompensacyjne zmniejszenie stymulacji wydzielania ACTH przez CRF. Rozregulowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej utrzymuje się jeszcze przez długi okres. W okresie trwania abstynencji stężenie kortyzolu wraca do normy, jednak stymulująca funkcja CRF pozostaje osłabiona [80]. Przypuszcza się, że u osób uzależnionych od alkoholu, osłabiona odpowiedź osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej zwiększa ryzyko nawrotu picia [32]. Zaburzenia w aktywności systemu CRF mogą być przyczyną nieprzyjemnych, emocjonalnych symptomów odstawienia alkoholu, takich jak depresja czy zachowania lękowe. Aż 80% uzależnionych od alkoholu zadeklarowało, że powraca do nałogu po okresie abstynencji, aby zredukować objawy emocjonalne odstawienia, a nie objawy fizyczne. Można więc uznać, że to pogorszenie kondycji psychicznej jest główną przyczyną nawrotu picia [26].

W przeciwieństwie do powyższych badań, Roy i wsp. [66] nie wykazali zaangażowania kortykoliberyny w procesy towarzyszące uzależnieniu od alkoholu. Nie stwierdzili oni żadnych różnic w stężeniach CRF w płynie mózgowo-rdzeniowym u alkoholików w porównaniu z osobami zdrowymi.

PODSUMOWANIE

Stosowane obecnie metody terapii zespołu zależności alkoholowej wykazują ograniczoną skuteczność. Pomagają w utrzymaniu abstynencji i zapobiegają nawrotom nałogowego picia u zaledwie 30% uzależnionych. Dlatego ważne jest poszukiwanie nowych możliwości farmakoterapii, poprzez dokładną analizę procesu rozwoju uzależnienia i zrozumienie mechanizmów towarzyszących nadmiernemu spożyciu alkoholu.

Od dłuższego czasu podkreśla się zaangażowanie endogennych peptydów opioidowych w procesy towarzyszące uzależnieniu od alkoholu. Szczególnie dużą rolę przypisuje się β -endorfinie, której niedobór może się przyczyniać do nasilenia głodu alkoholowego, a w konsekwencji utrudniać utrzymanie abstynencji. Podawanie egzogennej β -endorfiny jest niemożliwe, ponieważ nie przenika przez barierę krew-mózg oraz nie istnieją dla niej żadne systemy transportowe. Znalezienie metod terapii podnoszących stężenie endogennej β -endorfiny może zwiększyć skuteczność leczenia uzależnienia alkoholowego. Z badań laboratoryjnych wynika, że najskuteczniejsze stosowane obecnie leki: akamprozat i naltrekson, podawane przewlekle zwiększają stężenie β -endorfiny [87,88]. Potwierdza to istotną rolę β -endorfiny w procesie uzależnienia i zasadność leczenia skierowanego na zwiększanie jej stężeń w osoczu.

Jak wynika z przeglądu dostępnej literatury, w procesy towarzyszące uzależnieniu zaangażowane są również inne systemy neuropeptydowe, które mogą być potencjalnym celem poszukiwań skutecznych leków. Szczególną uwagę zwrócono na peptydy regulujące apetyt w ośrodkowym układzie nerwowym, które mogą mieć również związek z regulacją spożycia alkoholu i wystąpieniem głodu alkoholowego. Z badań klinicznych wynika, że leptyna, która w warunkach fizjologicznych hamuje apetyt, w przebiegu uzależnienia alkoholowego jest odpowiedzialna za zwiększenie głodu alkoholowego w okresach odstawienia. Leczenie prowadzące do zmniejszenia stężenia endogennej leptyny mogłoby być skuteczne i pomocne w utrzymaniu abstynencji. Rola greliny i jej ewentualne wykorzystanie w terapii nałogu alkoholowego jest sprawą sporną, ponieważ brak jest badań, które wyjaśniałyby jednoznacznie związek spożycia etanolu ze stężeniem greliny. Bardziej obiecujące są badania dotyczące neuropeptydu Y, które wskazują na zdolność tego peptydu do hamowania nadmiernej konsumpcji etanolu. Wykorzystanie NPY oraz antagonistów postsynaptycznych receptorów Y1 i presynaptycznych receptorów Y2 okazało się skuteczne w ograniczaniu spożycia etanolu w badaniach przedklinicznych. Niestety, obecnie użyteczność kliniczna tych związków jest niewielka ponieważ NPY nie przenika przez barierę krew-mózg, a antagoniści receptorów tego neuropeptydu wykazują liczne działania niepożądane. Zależności między spożywaniem alkoholu, a galaniną i oreksynami są podobne. Oba peptydy powodują nasilenie głodu alkoholowego, a podanie ich antagonistów skutkuje zmniejszeniem konsumpcji etanolu. Dokładnie poznana i opisana jest rola kortykoliberyny w procesie uzależnienia, jej zwiększone stężenie w czasie odstawienia jest odpowiedzialne za wystąpienie zachowań lękowych. Celem terapii wykorzystującej zależność między CRF a alkoholem powinno być hamowanie przekaznictwa CRF. Potwierdzono skuteczność antagonisty receptora CRF₁ oraz urokortyny 3, agonisty presynaptycznego receptora CRF₂ w znoszeniu zachowań lękowych i hamowaniu nadmiernej konsumpcji alkoholu. Badania przedkliniczne dają nadzieję na wykorzystanie systemu regulacji aktywności CRF jako przyszłego celu farmakoterapii alkoholizmu.

Ze względu na istotną rolę neuropeptydów w regulacji przyjmowania alkoholu wydaje się, że zarówno pewne analogi neuropeptydów o wystarczającej biodostępności oraz agoniści i antagoniści receptorów mogą stanowić nowe, skuteczne leki w terapii uzależnienia alkoholowego. Jednak jak wynika z badań wiele czynników może być zaangażowanych w procesy uzależnienia i nadużywania alkoholu, stąd wpływ jednego peptydu na te procesy może być niewielki. Prawdopodobnie u różnych osób uzależnionych od alkoholu występują różne genetycznie zdeterminowane cechy, będące podłożem uzależnienia. Zrozumienie tych powiązań i mechanizmów działania neuropeptydów może ułatwić poszukiwanie nowych leków, które pozwolą dostosować terapię do poszczególnych osób oraz przyczynić się do rozwoju skuteczniejszej farmakoterapii alkoholizmu.

PIŚMIENICTWO

- [1] Addolorato G., Capristo E., Leggio L., Ferrulli A., Abenavoli L., Malandrino N., Farnetti S., Domenicali M., D'Angelo C., Vonghia L., Mirijello A., Cardone S., Gasbarrini G.: Relationship between ghrelin levels, alcohol craving and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2006; 30: 1993–1937
- [2] Adinoff B., Anton R., Linnoila M., Guidotti A., Nemeroff C. B., Bissette G.: Cerebrospinal fluid concentrations of corticotrophin releasing hormone and diazepam binding inhibitor during alcohol withdrawal and abstinence. *Neuropsychopharmacology*, 1996; 15: 288–295
- [3] Ahima R.S., Osei S.Y.: Leptin signaling. *Physiol. Behav.*, 2004; 81: 223–241
- [4] Badaoui A., De Saeger C., Duchemin J., Gihousse D., De Timary P., Stärkel P.: Alcohol dependence is associated with reduced plasma and fundic ghrelin levels. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2008; 38: 397–403
- [5] Badia-Elder N.E., Stewart R.B., Powrozek T.A., Roy K.F., Murphy J.M., Li T.K.: Effects of neuropeptide Y (NPY) on oral ethanol intake in Wistar, alcohol-preferring (P), and non-preferring (NP) rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2001; 25: 386–390
- [6] Badia-Elder N.E., Stewart R.B., Powrozek T.A., Roy K.F., Murphy J.M., Li T.K.: Effects of neuropeptide Y on sucrose and ethanol intake and on anxiety-like behavior in high alcohol drinking (HAD) and low alcohol drinking (LAD) rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2003; 27: 894–899
- [7] Belfer I., Hipp H., Bollettino A., McKnight C., Evans C., Virkkunen M., Albaugh B., Max M.B., Goldman D., Enoch M.A.: Alcoholism is associated with GALR3 but not two other galanin receptor genes. *Genes Brain Behav.*, 2007; 6: 473–481
- [8] Belfer I., Hipp H., McKnight C., Evans C., Buzas B., Bollettino A., Albaugh B., Virkkunen M., Yuan Q., Max M.B., Goldman D., Enoch M.A.: Association of galanin haplotypes with alcoholism and anxiety in two ethnically distinct populations. *Mol. Psychiatry*, 2006; 11: 301–311
- [9] Chalmers D.T., Lovenberg T.W., Grigoriadis D.E., Behan D.P., De Souza E.B.: Corticotropin-releasing factor receptors: from molecular biology to drug design. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1996; 17: 166–172
- [10] Clark J.T., Kalra P.S., Crowley W.R., Kalra S.P.: Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*, 1984; 115: 427–429
- [11] Cowen M.S., Lawrence A.J.: Alcoholism and neuropeptides: an update. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2006; 5: 233–239
- [12] Del Arbol J.L., Aguirre J.C., Raya J., Rico J., Ruiz-Requena M.E., Miranda M.T.: Plasma concentrations of β -endorphin, adrenocorticotropin hormone and cortisol in drinking and abstinent chronic alcoholics. *Alcohol*, 1995; 12: 525–529
- [13] Ehlers C.L., Chaplin R.I., Wall T.L., Lumeng L., Li T.K., Owens M.J., Nemeroff C.B.: Corticotropin releasing factor (CRF): Studies in alcohol preferring and non-preferring rats. *Psychopharmacology*, 1992; 106: 359–364
- [14] Ehlers C.L., Li T.K., Lumeng L., Hwang B.H., Somes C., Jimenez P., Mathé A.A.: Neuropeptide Y levels in ethanol-naïve alcohol-preferring rats and in Wistar rats after ethanol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1998; 22: 1778–1782
- [15] Floren A., Land T., Langel U.: Galanin receptor subtypes and ligand binding. *Neuropeptides*, 2000; 34: 331–337
- [16] Froehlich J.C., Zink R.W., Li T.K., Christian J.C.: Analysis of heritability of hormonal responses to alcohol in twins: β -endorphin as a potential biomarker of genetic risk for alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2000; 24: 265–277
- [17] Funk C.K., Zorrilla E.P., Lee M.J., Rice K.C., Koob G.F.: Corticotropin releasing factor 1 antagonist selectively reduce ethanol self administration in ethanol-dependent rats. *Biol. Psychiatry*, 2007; 61: 78–86
- [18] Gianoulakis C.: Characterization of the effect of acute ethanol administration on the release of β -endorphin peptides by the rat hypothalamus. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990; 180: 21–29
- [19] Gianoulakis C., De Waele J.P., Thavundayil J.: Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol*, 1996; 13: 19–23
- [20] Gilpin N.W., Stewart R.B., Badia-Elder N.E.: Neuropeptide Y administration into the amygdala suppresses ethanol drinking in alcohol-preferring (P) rats following multiple deprivations. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2008; 90: 470–474
- [21] Grahame N.J., Mosemiller A.K., Low M.J., Froehlich J.C.: Naltrexone and alcohol drinking in mice lacking β -endorphin by site-directed mutagenesis. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2000; 67: 759–766
- [22] Gray T.S., Morley J.E.: Neuropeptide Y: anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system. *Life Sci.*, 1986; 38: 389–401
- [23] Grisel J.E., Mogil J.S., Grahame N.J., Rubinstein M., Belknap J.K., Crabbe J.C., Low M.J.: Ethanol oral self administration is increased in mutant mice with decreased β -endorphin expression. *Brain Res.*, 1999; 835: 62–67
- [24] Harvey J.: Leptin: a multifaceted hormone in the central nervous system. *Mol. Neurobiol.*, 2003; 28: 245–258
- [25] Heilig M., McLeod S., Brot M., Heinrichs S.C., Menzaghi F., Koob G.F., Britton K.T.: Anxiolytic-like action of neuropeptide Y: Mediation by Y1 receptors in amygdala, and dissociation from food intake effects. *Neuropsychopharmacology*, 1993; 8: 357–363
- [26] Hershon H.I.: Alcohol withdrawal symptoms and drinking behavior. *J. Stud. Alcohol*, 1977; 38: 953–971
- [27] Herz A.: Endogenous opioid system and alcohol addiction. *Psychopharmacology*, 1997; 129: 99–111
- [28] Hillemecher T., Bleich S., Frieeling H., Schanze A., Wilhelm J., Sperling W., Kornhuber J., Kraus T.: Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology*, 2006; 32: 87–90
- [29] Holmes A., Heilig M., Rupniak N.M., Steckler T., Griebel G.: Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2003; 24: 580–588
- [30] Horvath T.L., Diano S., Sotonyi T., Heiman M., Tschöp M.: Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective. *Endocrinology*, 2001; 142: 4163–4169
- [31] Inui A.: Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci.*, 1999; 22: 62–67
- [32] Junghans K., Backhaus J., Tietz U., Lange W., Bernzen J., Wetterling T., Rink L., Driessen M.: Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol Alcohol.*, 2003; 38: 189–193
- [33] Keith L.D., Crabbe J.C., Robertson L.M., Kendall J.W.: Ethanol stimulated endorphin and corticotropin secretion *in vitro*. *Brain Res.*, 1986; 367: 222–229
- [34] Kiefer F., Jahn H., Jaschinski M., Holzbach R., Wolf K., Naber D., Wiedemann K.: Leptin: A modulator of alcohol craving? *Biol. Psychiatry*, 2001; 49: 782–787
- [35] Kiefer F., Jahn H., Otte C., Demiralay C., Wolf K., Wiedemann K.: Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *J. Psychiatr. Res.*, 2005; 39: 545–551
- [36] Kiefer F., Jahn H., Otte C., Nakovics H., Wiedemann K.: Effects of treatment with acamprosate on β -endorphin plasma concentration in humans with high alcohol preference. *Neurosci. Lett.*, 2006; 404: 103–106
- [37] Kiefer F., Jahn H., Wolf K., Kamp P., Knaut K., Wiedemann K.: Free choice alcohol consumption in mice after application of the appetite regulating peptide leptin. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2001; 25: 787–789
- [38] Kim D., Yoon S., Choi B., Kim T., Woo Y.S., Kim W., Myrick H., Peterson B., Choi Y.B., Kim Y., Jeong J.: Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol.*, 2005; 40: 76–79
- [39] Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999; 402: 656–660
- [40] Koob G.F.: Alcoholism, corticotropin-releasing factor, and molecular genetic allostasis. *Biol. Psychiatry*, 2008; 63: 137–138
- [41] Kraus T., Reulbach U., Bayerlein K., Mugele B., Hillemecher T., Sperling W., Kornhuber J., Bleich S.: Leptin is associated with craving in females with alcoholism. *Addict. Biol.*, 2004; 9: 213–219
- [42] Kraus T., Schanze A., Gröschl M., Bayerlein K., Hillemecher T., Reulbach U., Kornhuber J., Bleich S.: Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2005; 29: 2154–2157
- [43] Kyrkouli S.E., Stanley B.G., Seirafi R.D., Leibowitz S.F.: Stimulation of feeding by galanin: anatomical localization and behavioral specificity of this peptide's effects in the brain. *Peptides*, 1990; 11: 995–1001
- [44] Lam M.P., Marinelli P.W., Bai L., Gianoulakis C.: Effects of acute ethanol on opioid peptide release in the central amygdala. An *in vivo* microdialysis study. *Psychopharmacology*, 2008; 201: 261–271



- [45] Lawrence A.J., Cowen M.S., Yang H.J., Chen F., Oldfield B.: The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 148: 752–759
- [46] Leibowitz S.F.: Regulation and effects of hypothalamic galanin: relation to dietary fat, alcohol ingestion, circulating lipids and energy homeostasis. *Neuropeptides*, 2005; 39: 327–332
- [47] Leibowitz S.F.: Overconsumption of dietary fat and alcohol: Mechanisms involving lipids and hypothalamic peptides. *Physiol. Behav.*, 2007; 91: 513–521
- [48] Leibowitz S.F., Akabayashi A., Wang J.: Obesity on a high-fat diet: a role of hypothalamic galanin in neurons of the anterior paraventricular nucleus projecting to the median eminence. *J. Neurosci.*, 1998; 18: 2707–2719
- [49] Leibowitz S.F., Avena N.M., Chang G.Q., Karatayev O., Chau D.T., Hoebel B.G.: Ethanol intake increases galanin mRNA in the hypothalamus and withdrawal decreases it. *Physiol. Behav.*, 2003; 79: 103–111
- [50] Lewis M.J., Johnson D.F., Waldman D., Leibowitz S.F., Hoebel B.G.: Galanin microinjection in the third ventricle increases voluntary ethanol intake. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004; 28: 1822–1828
- [51] Lewis M.J., Rada P., Johnson D.F., Avena N.M., Leibowitz S.F., Hoebel B.G.: Galanin and alcohol dependence: neurobehavioral research. *Neuropeptides*, 2005; 39: 317–321
- [52] Lin S., Boey D., Herzog H.: NPY and receptors: lessons from transgenic and knockout models. *Neuropeptides*, 2004; 38: 189–200
- [53] Nakazato M., Murakami N., Date Y., Kojima M., Matsuo H., Kangawa K., Matsukura S.: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001; 409: 194–198
- [54] Nambu T., Mizukami K., Hosoya Y., Yanagisawa M., Goto K.: Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.*, 1999; 827: 243–260
- [55] Nicolas J. M., Fernandez-Sola J., Fatjo F., Casamitjana R., Battalier R., Sacanella E., Tobias E., Badia E., Estruch R.: Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2001; 25: 83–88
- [56] Overstreet D.H., Knapp D.J., Breese G.R.: Modulation of multiple ethanol withdrawal-induced anxiety-like behavior by CRF and CRF1 receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2004; 77: 405–413
- [57] Owens M.J., Nemeroff C.B.: Physiology and pharmacology of corticotrophin-releasing factor. *Pharmacol. Rev.*, 1991; 43: 425–473
- [58] Pedrazzini T.: Importance of NPY Y1 receptor-mediated pathways: assessment using NPY Y1 knockouts. *Neuropeptides*, 2004; 38: 267–275
- [59] Pich E.M., Lorang M., Yeganeh M., De Fonseca F.R., Raber J., Koob G.F., Weiss F.: Increase of extracellular Corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J. Neurosci.*, 1995; 15: 5439–5447
- [60] Polidori C., Luciani F., Fedeli A., Geary N., Massi M.: Leptin fails to reduce ethanol intake in Marchigian Sardinian alcohol-preferring rats. *Peptides*, 2003; 24: 1441–1444
- [61] Popp R.L., Erickson C.K.: The effect of an acute ethanol exposure on the rat brain POMC opiopeptide system. *Alcohol*, 1998; 16: 139–148
- [62] Rada P., Avena N.M., Leibowitz S.F., Hoebel B.G.: Ethanol intake is increased by injection of galanin in the paraventricular nucleus and reduced by galanin antagonist. *Alcohol*, 2004; 33: 91–97
- [63] Rada P., Mark G.P., Hoebel B.G.: Galanin in the hypothalamus raises dopamine and lowers acetylcholine release in the nucleus accumbens: a possible mechanism for hypothalamic initiation of feeding behavior. *Brain Res.*, 1998; 798: 1–6
- [64] Reisine T., Rougon G., Barbet J., Affolter H.: Corticotrophin releasing factor-induced adrenocorticotrophin hormone release and synthesis is blocked by incorporation of the inhibitor of cyclic AMP-dependent protein kinase into anterior pituitary tumor cells by liposomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985; 82: 8261–8265
- [65] Rimondini R., Thorsell A., Heilig M.: Suppression of ethanol self-administration by the neuropeptide Y (NPY) Y2 receptors antagonist BIIIE0246: evidence for sensitization in rats with a history of dependence. *Neurosci. Lett.*, 2005; 375: 129–133
- [66] Roy A., DeJong J., Gold P., Rubinow D., Adinoff B., Ravitz B., Waxman R., Linnoila M.: Cerebrospinal fluid levels of somatostatin, corticotrophin-releasing hormone and corticotrophin in alcoholism. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1990; 82: 44–48
- [67] Roy A., Pandey S.C.: The decreased cellular expression of neuropeptide Y protein in rat brain structures during ethanol withdrawal after chronic ethanol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002; 26: 796–803
- [68] Sakamoto F., Yamada S., Ueta Y.: Centrally administered orexin-A activates corticotrophin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats: possible involvement of central orexins on stress-activated central CRF neurons. *Regul. Pept.*, 2004; 118: 183–191
- [69] Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Richardson J.A., Kozlowski G.P., Wilson S., Arch J.R., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.S., Terrett J.A., Elshourbagy N.A., Bergsma D.J., Yanagisawa M.: Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998; 92: 573–585
- [70] Samson W.K., Taylor M.M., Follwell M., Ferguson A.V.: Orexins actions in hypothalamic paraventricular nucleus: physiological consequences and cellular correlates. *Regul. Pept.*, 2002; 104: 97–103
- [71] Schroeder J.P., Olive F., Koenig H., Hodge C.W.: Intra-amygdala infusion of the NPY Y1 receptor antagonist BIBP 3226 attenuates operant ethanol self-administration. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2003; 27: 1884–1891
- [72] Sparta D.R., Fee J.R., Hayes D.M., Knapp D.J., MacNeil D.J., Thiele T.E.: Peripheral and central administration of a selective neuropeptide Y Y1 receptor antagonist suppresses ethanol intake by C57BL/6J mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004; 28: 1324–1330
- [73] Spence J.P., Liang T., Habegger K., Carr L.G.: Effect of polymorphism on expression of the neuropeptide Y gene in inbred alcohol-preferring and nonpreferring rats. *Neuroscience*, 2005; 131: 871–876
- [74] Thiele T.E., Koh M.T., Pedrazzini T.: Voluntary alcohol consumption is controlled via the neuropeptide Y Y1 receptor. *J. Neurosci.*, 2002; 22: RC208
- [75] Thiele T.E., Marsh D.J., Ste Marie L., Brenstein I.L., Palmiter R.D.: Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature*, 1998; 396: 366–369
- [76] Thorsell A., Rimondini R., Heilig M.: Blockade of central neuropeptide Y (NPY) Y2 receptors reduces ethanol self-administration in rats. *Neurosci. Lett.*, 2002; 332: 1–4
- [77] Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J., Van der Ploeg L.H., Guan X.M.: Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett.*, 1998; 438: 71–75
- [78] Valdez G.R., Sabino V., Koob G.F.: Increased anxiety-like behavior and ethanol self administration in dependent rats: Reversal via corticotrophin-releasing factor-2-receptor activation. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2004; 28: 865–872
- [79] Vescovi P.P., Coiro V., Volpi R., Giannini A., Passeri M.: Plasma β -endorphin, but not met-enkephalin levels are abnormal in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol.*, 1992; 27: 471–475
- [80] Von Bardeleben U., Heuser I., Holsboer F.: Human CRF stimulation response during acute withdrawal and after medium-term abstinence from alcohol abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 1989; 14: 441–449
- [81] Wilkinson C.W., Crabbe J.C., Keith L.D., Kendall J.W., Dorsa D.M.: Influence of ethanol dependence on regional brain content of beta-endorphin in the mouse. *Brain Res.*, 1986; 16: 107–114
- [82] Winkler A., Roske I., Furkert J., Fickel J., Melzig M.F.: Effects of voluntary ethanol ingestion on the POMC gene expression in the rat pituitary and on the plasma β -endorphin content. *Alcohol Alcohol.*, 1995; 30: 231–238
- [83] Woldbye D.P., Madsen T.M., Larsen P.J., Mikkelsen J.D., Blowig T.G.: Neuropeptide Y inhibits hippocampal seizures and wet dog shakes. *Brain Res.*, 1996; 737: 162–168
- [84] Zalewska-Kaszubska J., Cwiek W., Dyr W., Czarnecka E.: Changes in the beta-endorphin plasma levels after repeated treatment with acamprosate in rats selectively bred for high and low alcohol preference. *Neurosci. Lett.*, 2005; 388: 45–48
- [85] Zalewska-Kaszubska J., Górska D., Dyr W., Czarnecka E.: Effect of acute administration of ethanol on beta-endorphin plasma level in ethanol preferring and non-preferring rats chronically treated with naltrexone. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2006; 85: 155–159
- [86] Zalewska-Kaszubska J., Górska D., Dyr W., Czarnecka E.: Effect of repeated treatment with topiramate on the beta-endorphin plasma level in rats selectively bred for high and low alcohol preference. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007; 31: 525–528
- [87] Zalewska-Kaszubska J., Górska D., Dyr W., Czarnecka E.: Effect of chronic acamprosate treatment on voluntary alcohol intake and β -endorphin plasma levels in rats selectively bred for high alcohol preference. *Neurosci. Lett.*, 2008; 431: 221–225

[88] Zalewska-Kaszubska J., Górska D., Dyr. W., Czarnecka E.: Voluntary alcohol consumption and plasma beta-endorphin levels in alcohol-preferring rats chronically treated with naltrexone. *Physiol. Behav.*, 2008; 93: 1005–1010

[89] Zimmermann U.S., Buchmann A., Steffin B., Dieterle C., Uhr M.: Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment involving psychosocial stress. *Addict. Biology*, 2007; 12: 17–21

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.

