

Uzależnienie od metamfetaminy i związków pokrewnych (amfetamina i ecstazy) jest problemem społecznym i zdrowotnym na skalę światową. Synteza tych związków jest stosunkowo prosta z łatwo dostępnych składników i media często informują o likwidacji domowych „laboratoriów” rozsianych po całym kraju. Dla przykładu, metamfetamina jest produkowana z pseudoefedryn, które są składnikiem leków dostępnych bez recepty. Metamfetamina jest narkotykiem stosunkowo tanim, dlatego chętnie używanym przez młodych ludzi. Związek ten powoduje silną psychostymulację i charakteryzuje się wysokim potencjałem uzależniającym. Metamfetamina jest używką powszechnie stosowaną na świecie przez około 35 mln ludzi.

Niezależnie od działania psychostymulującego, metamfetamina wywiera silne działanie toksyczne na układ nerwowy i naczyniowy. Do długotrwałych następstw używania tego psychostymulanta należą między innymi zachowania psychotyczne, choroba Parkinsona, zaburzenia lękowe, oraz zaburzenia pamięci i procesów poznawczych. Co więcej, metamfetamina powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg, która oddziela tkankę nerwową mózgu od czynników obecnych we krwi. Ostre zatrucie metamfetaminą prowadzi do wystąpienia obrzęku mózgu w wyniku przerwania tej bariery.

Wyniki badań ostatnich lat zrewidowały dawny pogląd, że człowiek rodzi się z określoną ilością komórek nerwowych. Uważano, że komórki te mogą najwyżej obumrzeć u osób narażonych na substancje toksyczne. Poglądy te diametralnie zmieniły się wraz z odkryciem komórek prekursorowych, (tzw., komórki progenitorowe), które produkują komórki nerwowe nawet u osób dorosłych. Produkcja ta zachodzi w wybranych obszarach mózgu, między innymi w hipokampie. Nowe komórki nerwowe są następnie wbudowywane w sieci neuronów i umożliwiają prawidłowe funkcjonowanie pamięci i procesów poznawczych. Dlatego nieprawidłowa przemiana komórek progenitorowych w komórki nerwowe wiąże się z zaburzeniami tych procesów.

Często przeoczanym zjawiskiem jest występowanie komórek progenitorowych w bezpośrednim sąsiedztwie kapilar mózgowych, które tworzą barierę krew-mózg chroniącą mózg od substancji obecnych w krwi. Ponadto wykazaliśmy, że podawanie metamfetaminy powoduje rozerwanie tej bariery. W obecnym wniosku grantowym **postulujemy, że dysfunkcja bariery krew mózg wywołana metamfetaminą uszkadza różnicowanie komórek progenitorowych i powstawanie nowych komórek nerwowych. Zbadanie mechanizmów tego procesu jest głównym celem proponowanych badań.**

Proponowane doświadczenia nad mechanizmami rozerwania bariery krew-mózg i zaburzeniami procesów powstawania nowych komórek nerwowych wywołanie działaniem metamfetaminy zostaną następnie uzupełnione o badania nad procesami naprawczymi. Jest to bardzo ważne, ponieważ aktualnie nie ma żadnej skutecznej metody leczenia lub zapobiegania objawom toksycznym u osób uzależnionych od metamfetaminy. Mimo braku w pełni skutecznych metod leczenia narkomanii, trening aerobowy jest często wprowadzany jako metoda pomocnicza w zapobieganiu nawrotom i wyprowadzaniu z uzależnień. Nasze opublikowane badania wskazują także, że aktywność fizyczna uszczelnia barierę krew-mózg. Dlatego **hipotezą pomocniczą obecnego projektu jest postulat, że aktywność fizyczna zapobiega uszkodzeniu bariery krew-mózg i wspomaga w ten sposób procesy powstawania komórek nerwowych z komórek progenitorowych.**

Przedstawiony wniosek badawczy jest oparty o badania na zwierzętach. Doświadczenia obejmują zastosowanie modelu treningu aerobowego polegającego na bieganiu w kołowrotku z monitoringiem komputerowym pokonanego dystansu. Myszy będą poddawane działaniu metamfetaminy w dawkach wzrastających, które naśladują przyjmowanie środków odurzających przez osoby uzależnione. Badania będą obejmowały określanie szczelności bariery oraz występowania elementów regulujących te funkcje. Różnicowanie komórek progenitorowych do komórek nerwowych będzie określane metodami molekularnymi i wizualizacją po wybarwieniu odpowiednich markerów komórek.

Przewidujemy, że aktywność fizyczna będzie zapobiegała zaburzeniom integralności bariery krew-mózg wywołanych działaniem metamfetaminy oraz wpłynie korzystnie na poprawę różnicowania komórek progenitorowych do neuronów. Wyniki te będą miały zastosowanie nie tylko dla metamfetaminy, ale także dla innych narkotyków oddziałujących na układ naczyniowy mózgu. Spodziewamy się, że proponowane badania wykażą, że wzmożony wysiłek fizyczny w zasadniczy sposób zapobiega toksyczności narkotyków i przyczynią się do bardziej powszechnego zastosowania terapii behawioralnych opartych o zwiększoną aktywność fizyczną w leczeniu uzależnień.