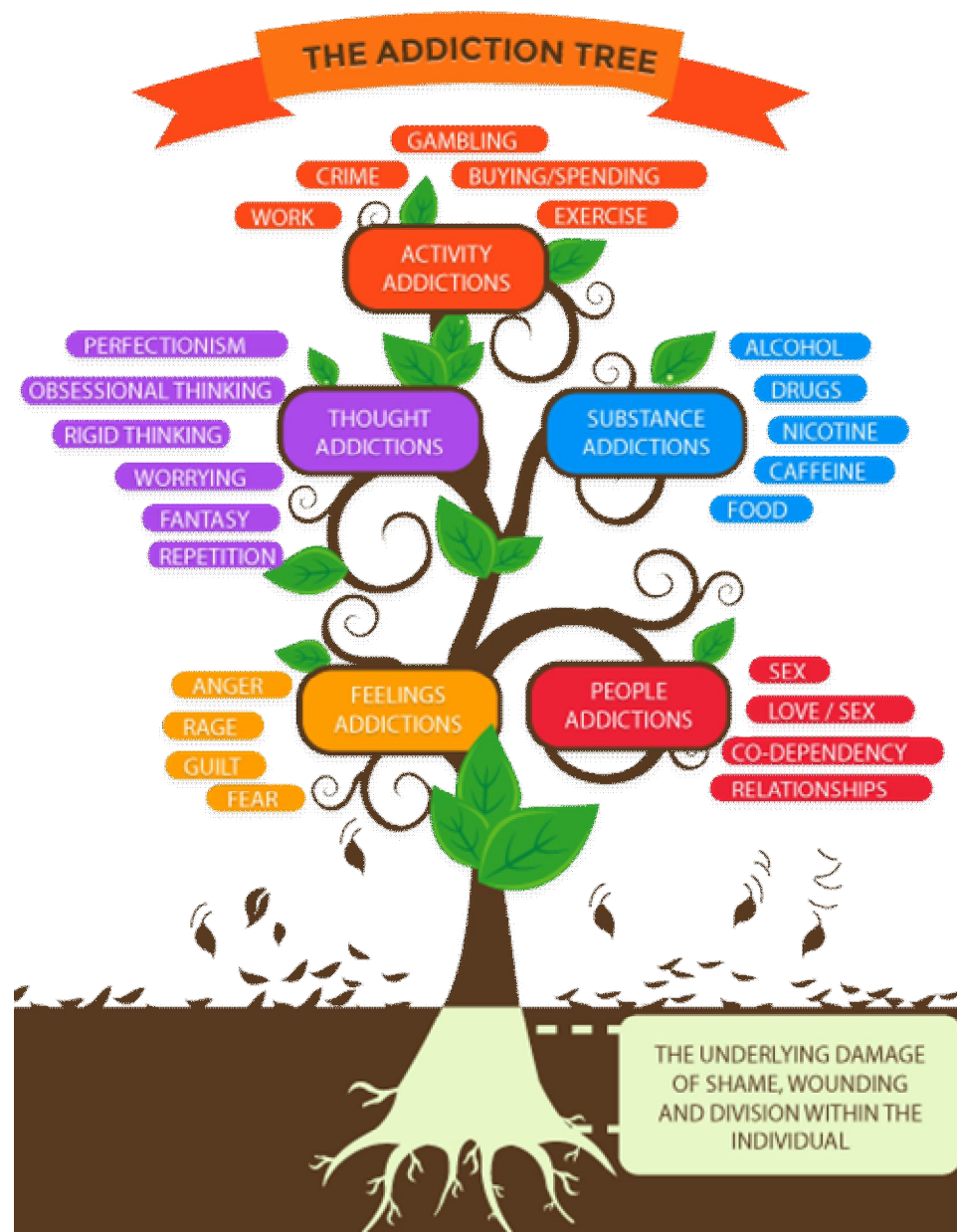


# **Современные подходы к изучению аддикции у экспериментальных животных**

Липина Т.В.

Новосибирск, 21 мая 2015



**Аддикция** – это, в широком смысле, ощущаемая человеком навязчивая потребность в определённой деятельности. Термин часто употребляется для таких явлений, как лекарственная зависимость, наркомания, но ныне применяется и к таким поведенческим зависимостям как например, интернет-зависимость, игромания, шопоголизм, психогенное переживание, фанатизм и т.п.

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Is Our Self Nothing but Reward? Neuronal Overlap and Distinction between Reward and Personal Relevance and Its Relation to Human Personality

Björn Enzl<sup>1,2</sup>, Moritz de Greck<sup>2,3</sup>, Ulrike Prösch<sup>4</sup>, Claus Tempelmann<sup>5</sup>, Georg Northoff<sup>1,2,4</sup>

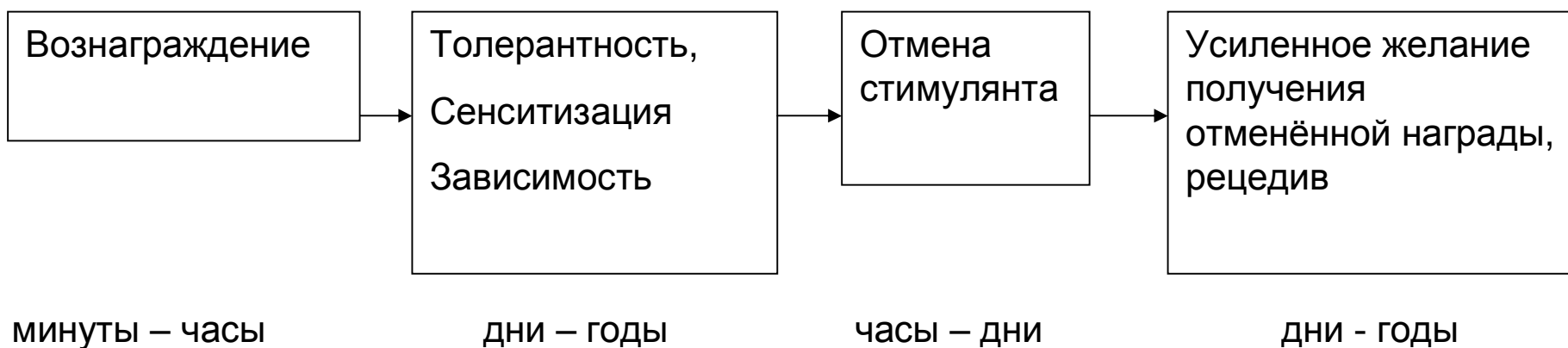


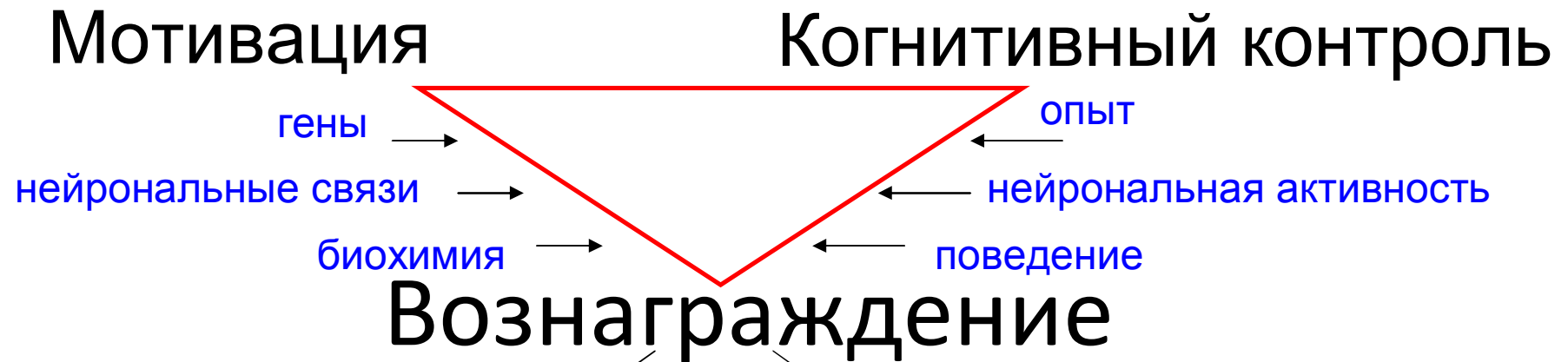
### Признаки зависимости:

*Потеря контроля потребления*

*Поведение постоянно нацелено на вознаграждение*

### Стадии развития аддикции:



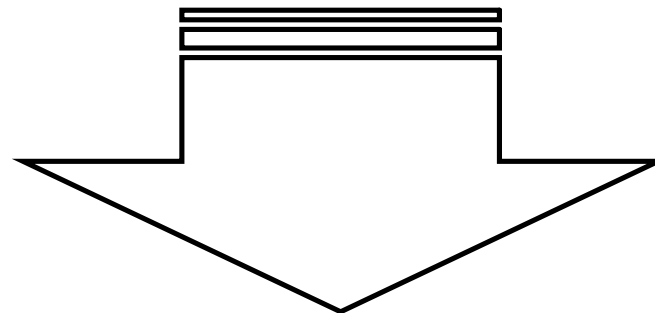


**Искусственные стимулянты**

(алкоголь, табак, кофеин,  
марихуана, морфин\героин,  
кокаин, амфетамин, ЛСД и т.п.)

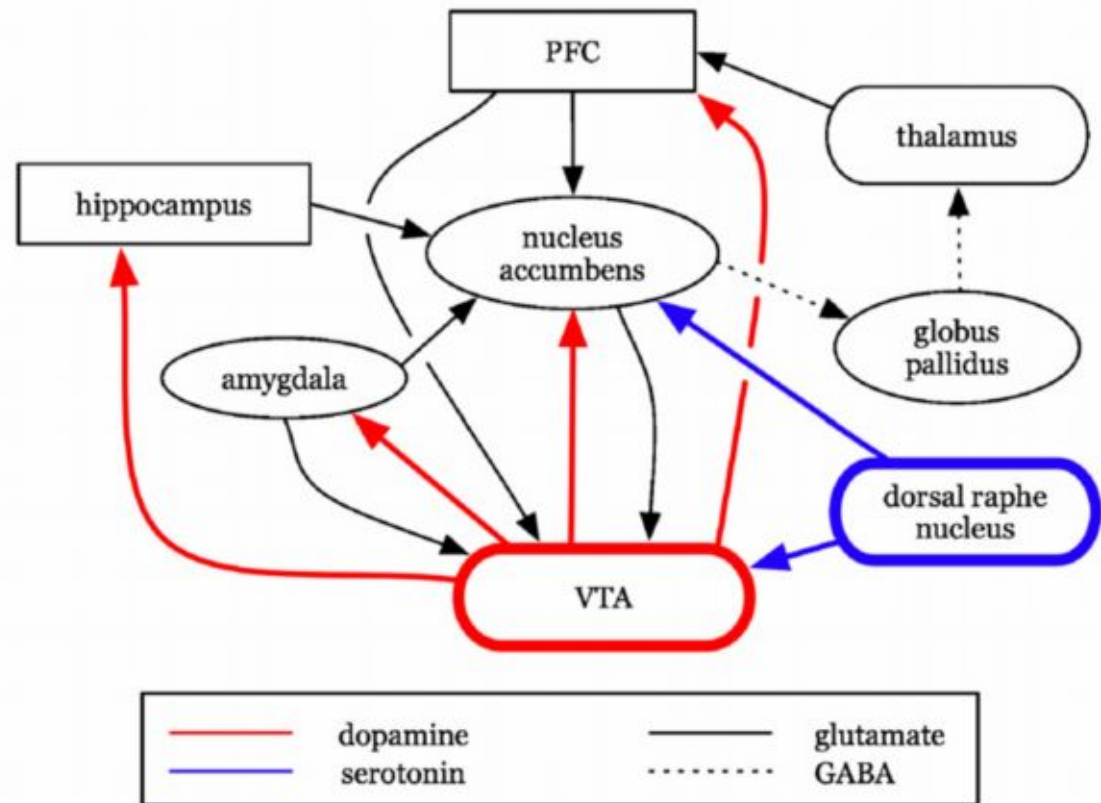
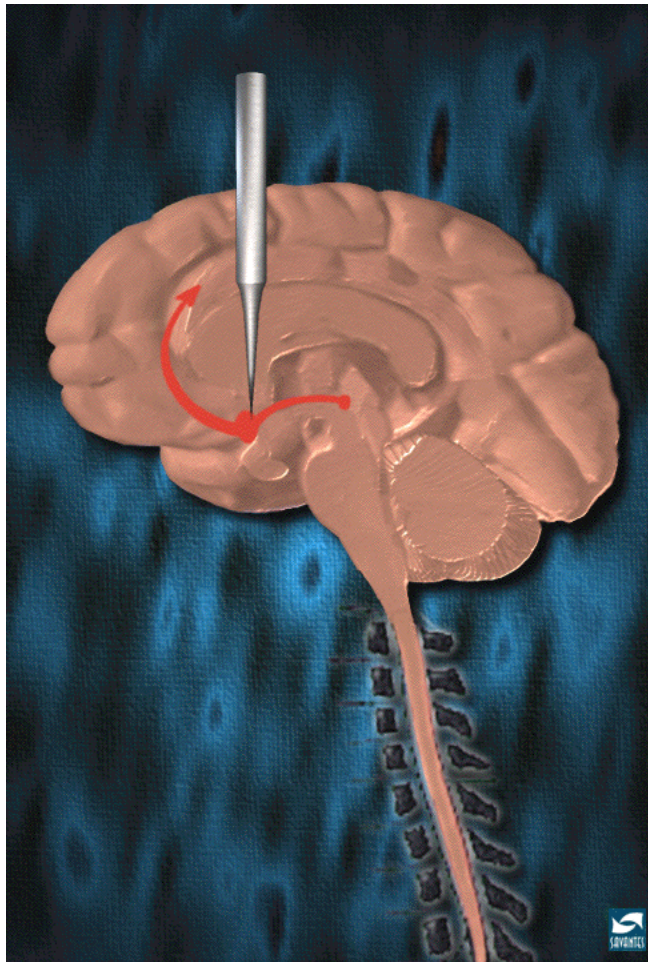
**Естественные стимулянты**

(еда, вода, секс, забота о потомстве,  
поиск новизны, игровое поведение,  
деньги и т.п.)



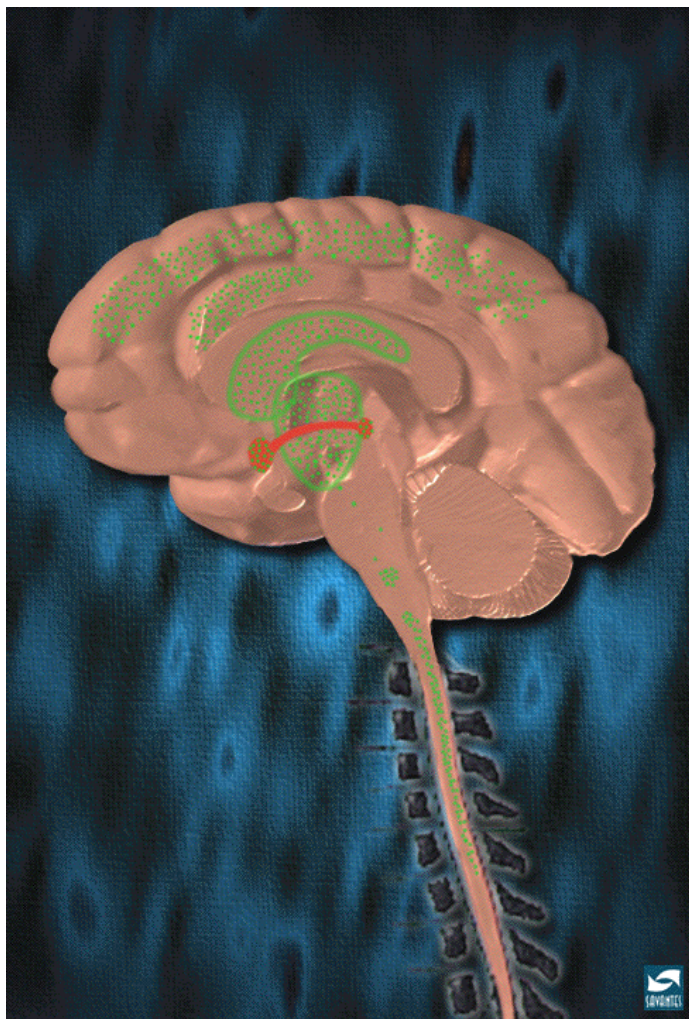
Нейробиологические основы аддикции

# Нейробиологические системы вознаграждения

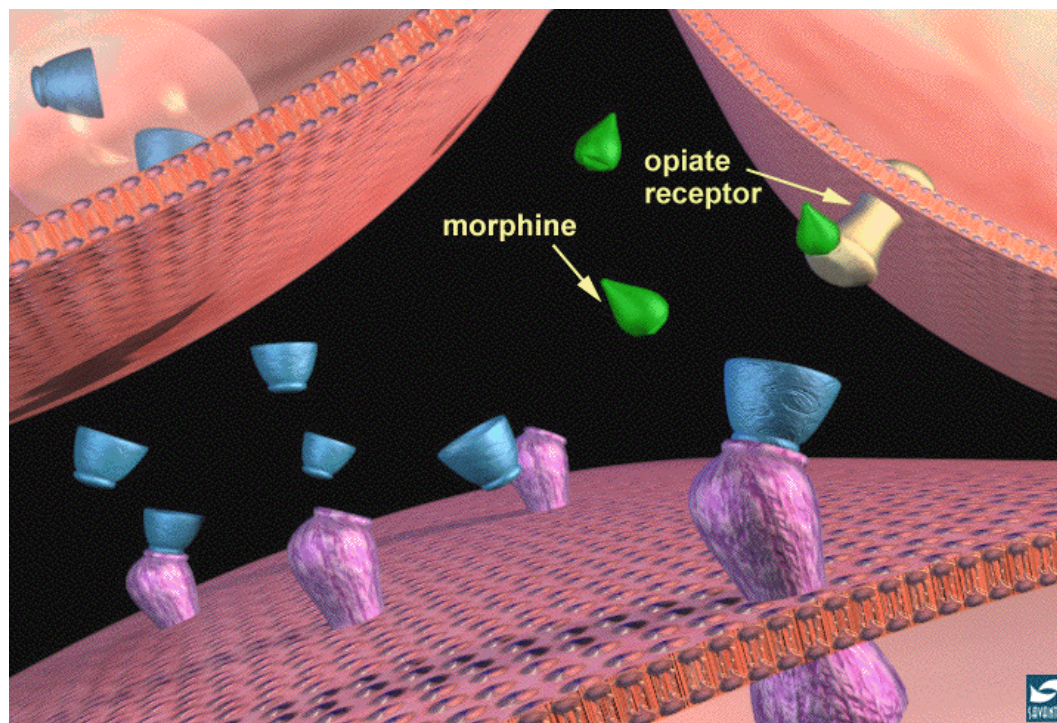




# Действие Морфина



Морфин связывается с опиатными рецепторами, локализованными в коре больших полушарий, вентральной области покрышки, прилежащем ядре, таламусе, мозговом стволе, спинном мозге



# Создание генетических линий лабораторных животных - от гена к лечению

Повышенная экспрессия гена *Mpdz* у мышей приводит к менее выраженным симптомам рецидива при отмене барбитуратов;

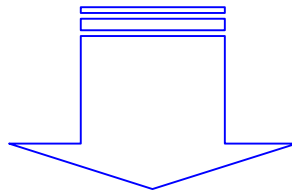
Отсутствие гена *Cnr1* у мышей повышает чувствительность к морфину;

Отсутствие гена *5-htr1b* у мышей повышает предпочтение к кокаину и алкоголю

Отсутствие  $\beta_2$  субъединицы никотиновых холинергических рецепторов у мышей снижает эффект вознаграждения от кокаина;

Мутированный ген *Per2* повышает потребление алкоголя у мышей в 3 раза;

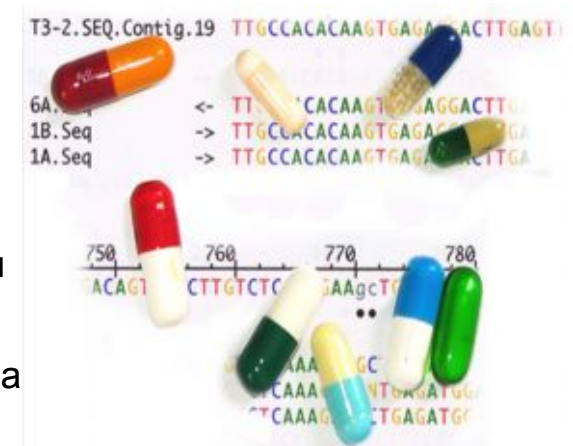
Отсутствие гена *Creb* у мышей снижает развитие морфиновой зависимости



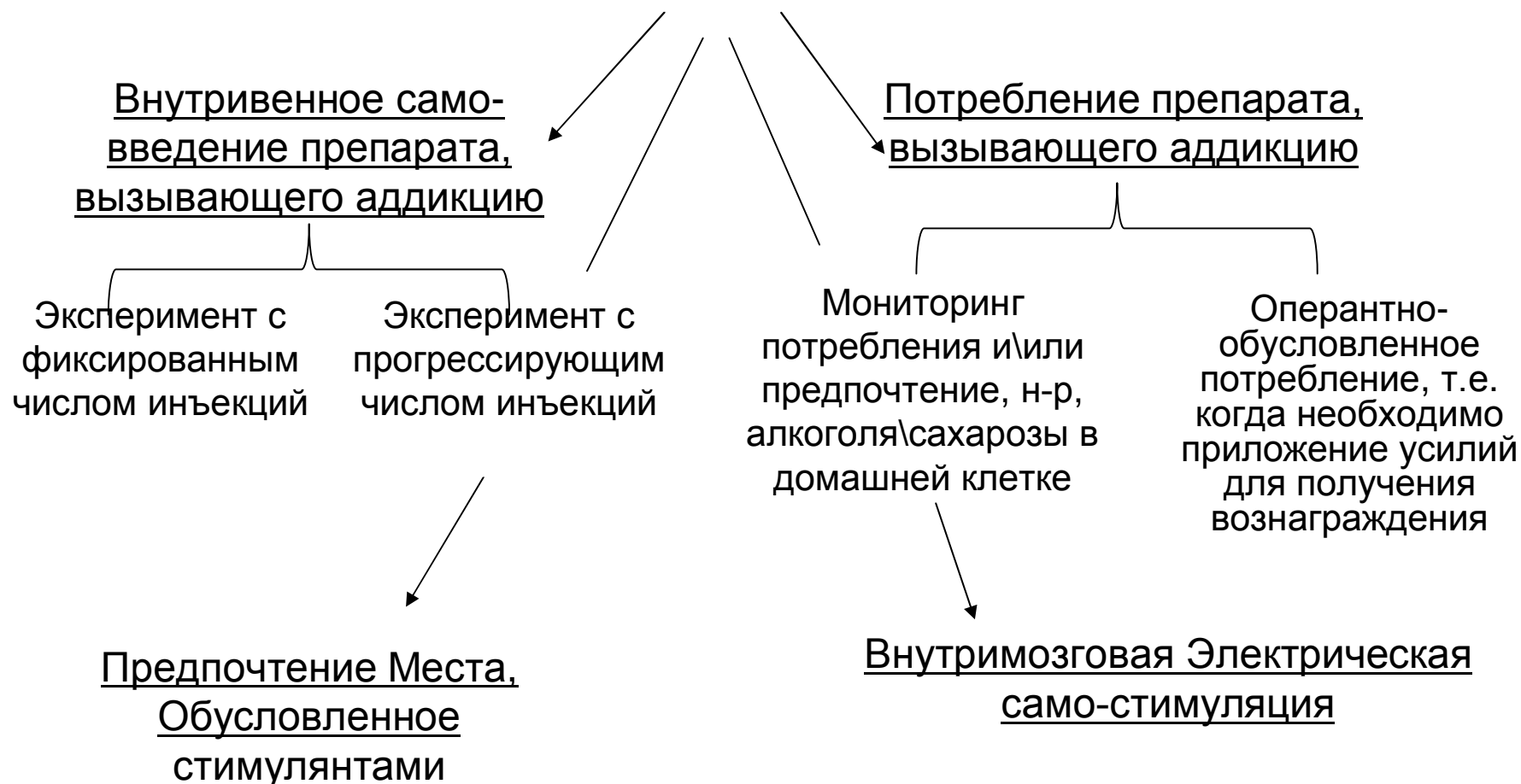
создание **персонализированной медицины**

DRD2 A1 аллель чаще встречается у людей с зависимостью к алкоголю или кокаину;

Некурящие люди чаще чем курильщики имеют защитную форму аллеля гена *CYP2A6*, что вызывает неприязнь к курению



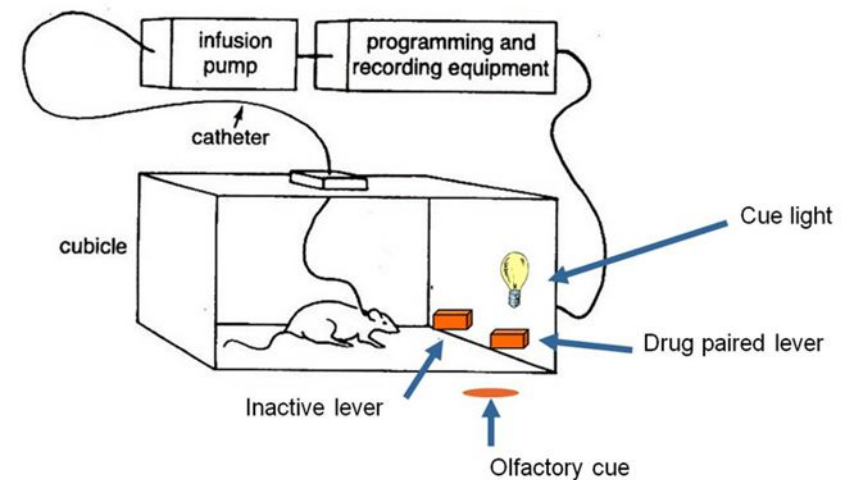
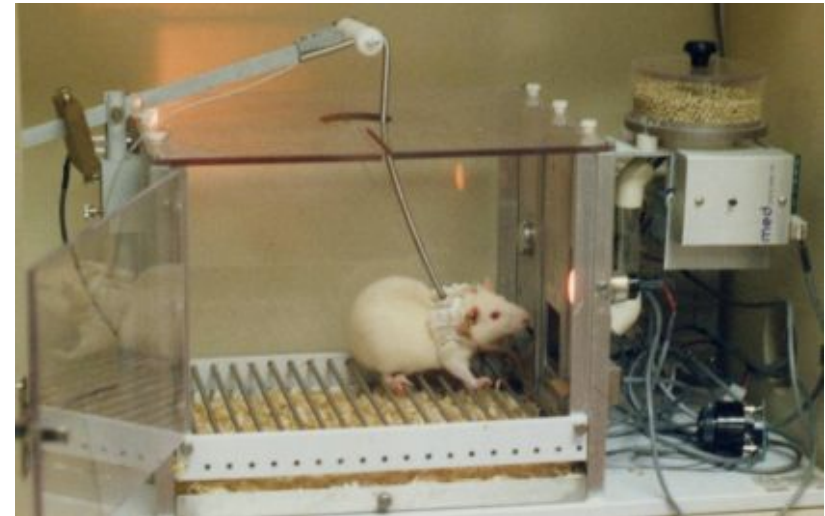
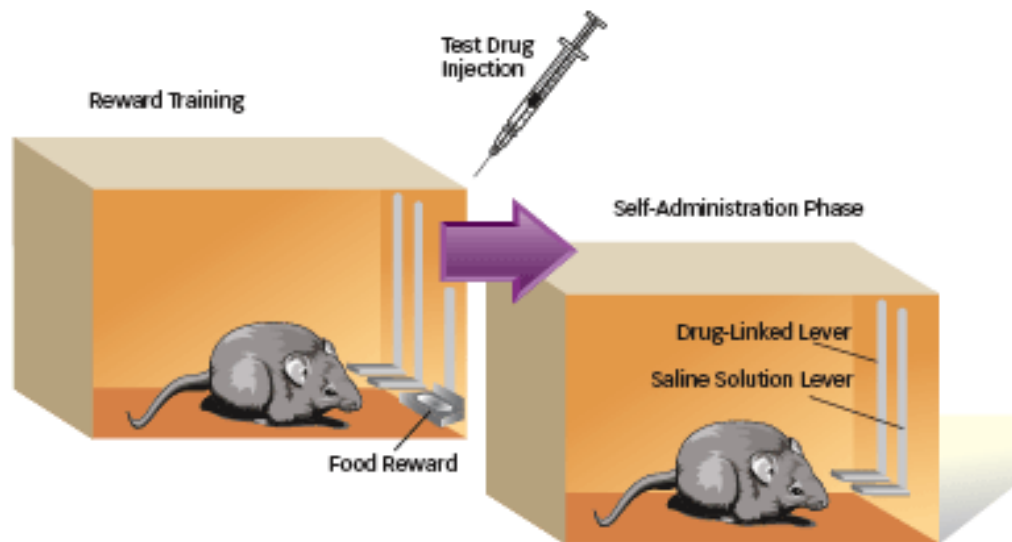
# Экспериментальные поведенческие тесты для оценки эффектов стимулянтов



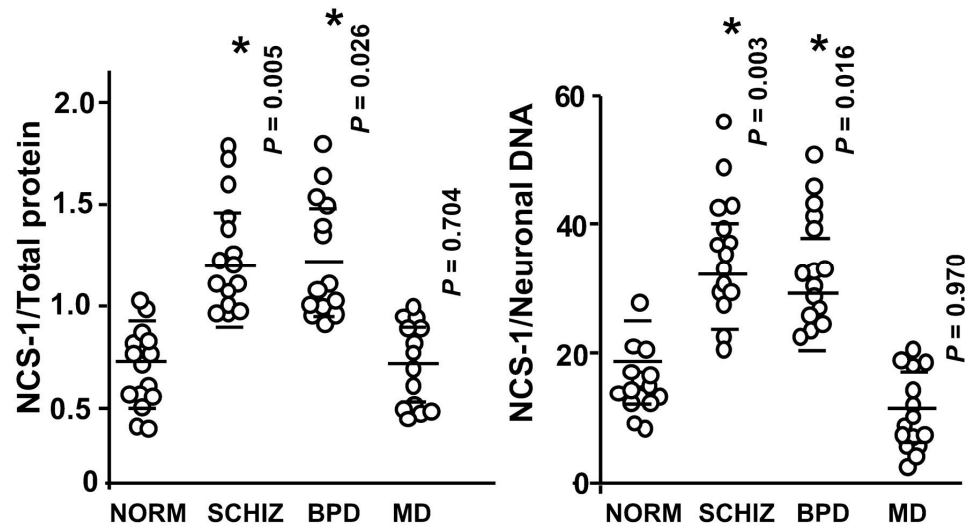


# Экспериментальная установка для внутривенного само-введения наркотиков у крыс\мышей

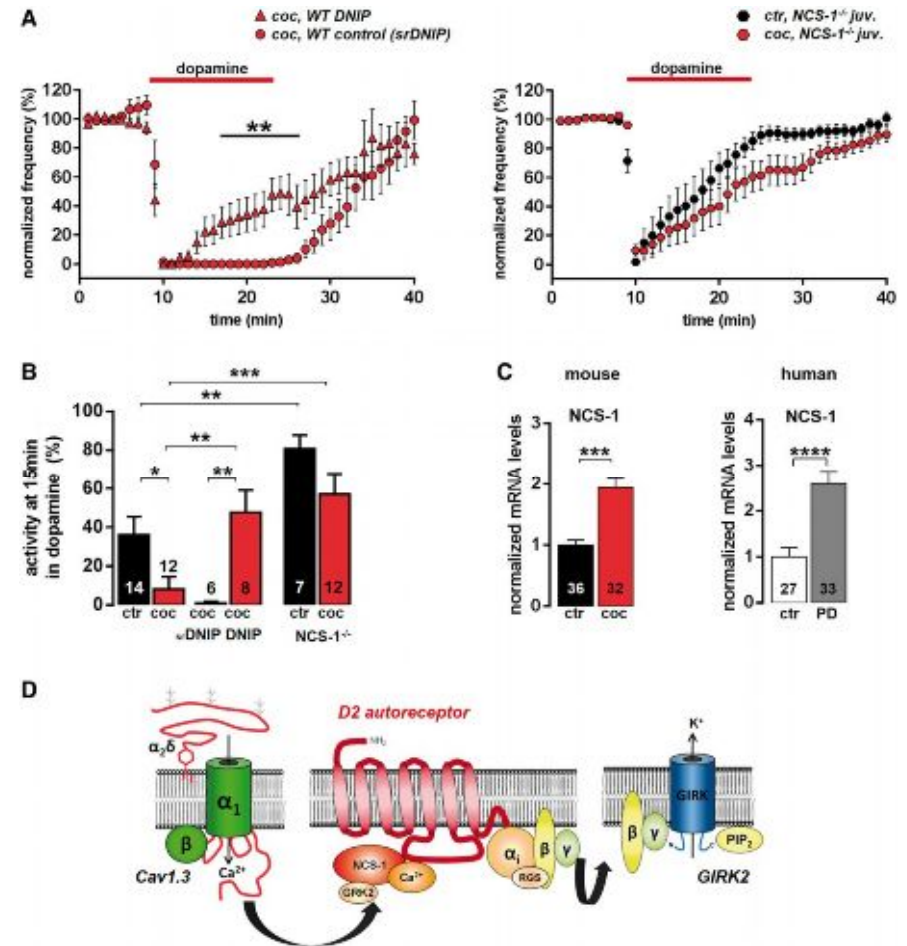
**SELF-ADMINISTRATION EXPERIMENTS** Researchers train an animal to obtain rewards (usually food) by some voluntary action, such as by pushing a lever. Researchers then give the animal an initial injection or infusion of the substance under study, then place it in a cage where it can self-administer more doses by performing the same action.



## Neuronal calcium sensor-1 (NCS1)



**Up-regulation of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) in the prefrontal cortex of schizophrenic and bipolar patients.** Koh PO, Undie AS, Kabbani N, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 100(1):313-7



**Ca<sub>v</sub>1.3 channels control D2-autoreceptor responses via NCS-1 in substantia nigra dopamine neurons** Elena Dragicevic , Christina Poetschke , Johanna Duda , Falk Schlaudraff , Stephan Lammel , Julia Schiemann , Michael Fauler , Andrea Hetzel , Masahiko Watanabe , Rafael Lujan , Robert C. Malenka , Joerg Striessnig , Birgit Liss. Brain, Journal of Neurology 2014, 1-16

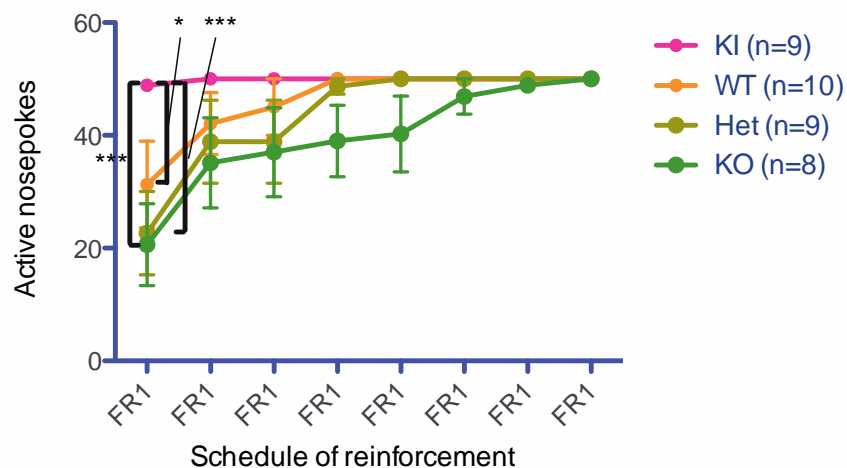
NCS-1 KO KI линии

Prefrontal overexpression

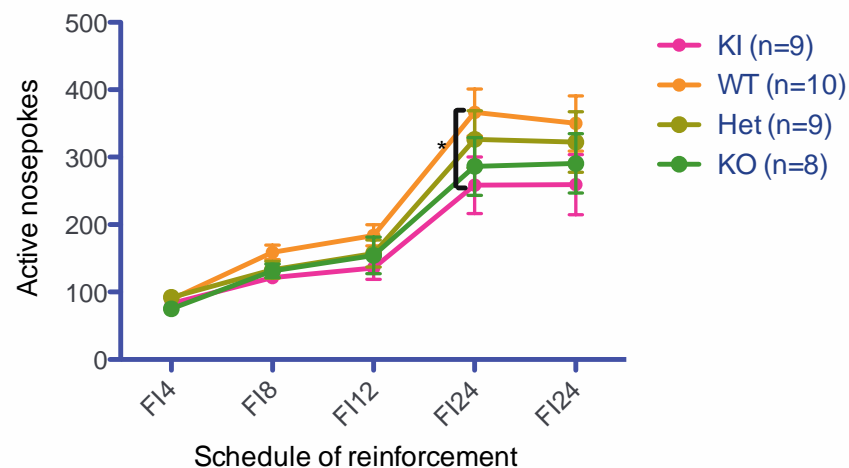
Signaling

## Эффект NCS1 на оперантно-обусловленное потребление еды (как естественное вознаграждение)

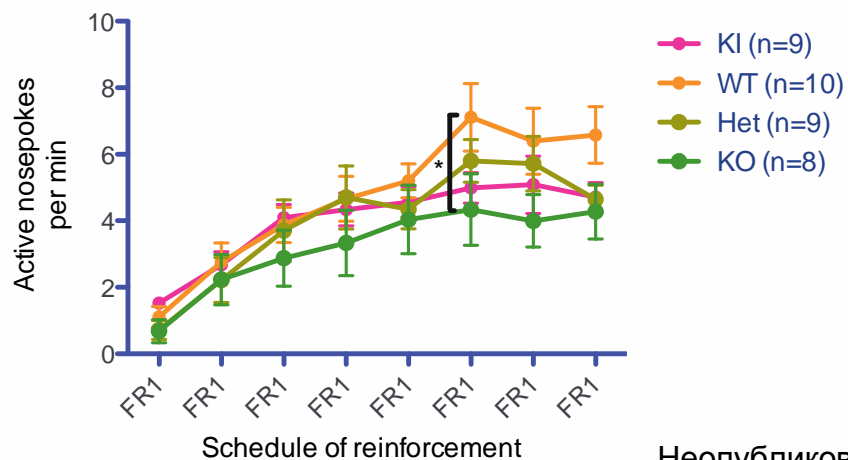
Operant learning



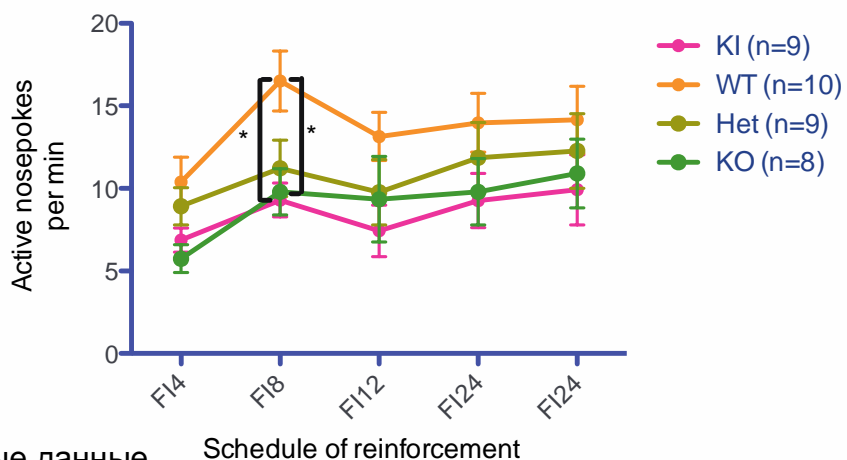
Fixed Interval



Operant learning

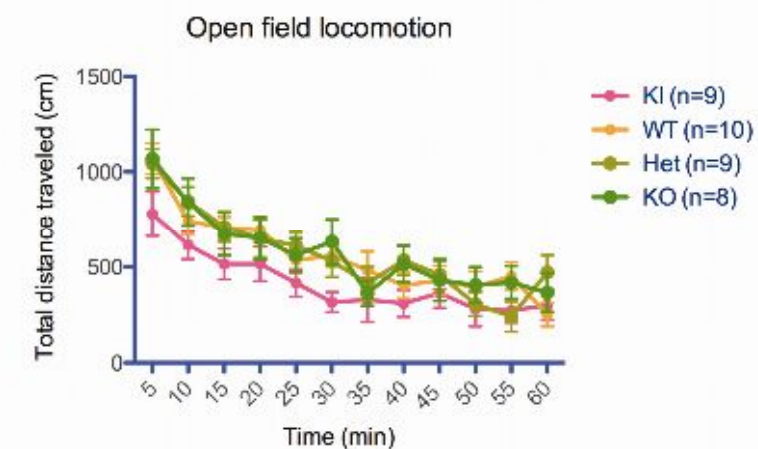
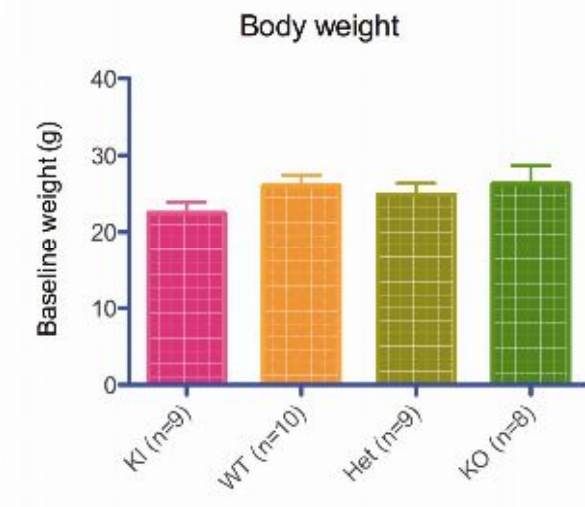
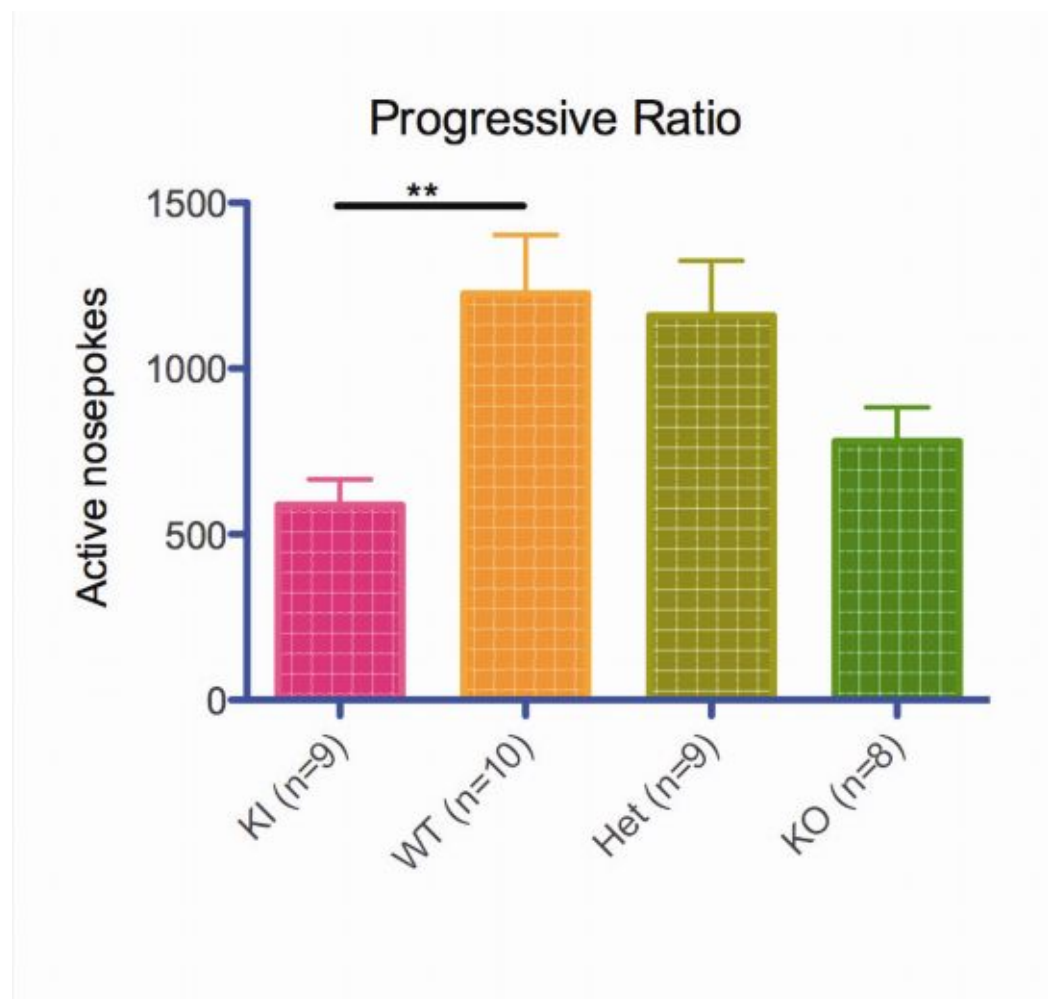


Fixed Interval



Неопубликованные данные  
Epoch Ng, Торонто

## Эффект NCS1 на мотивацию

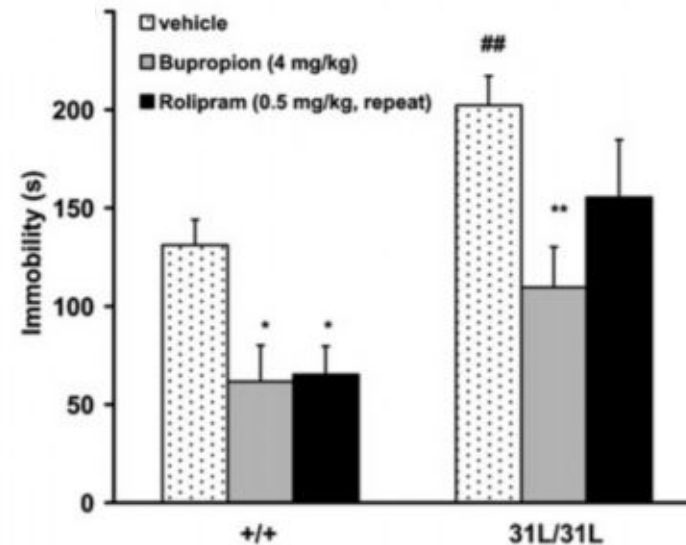
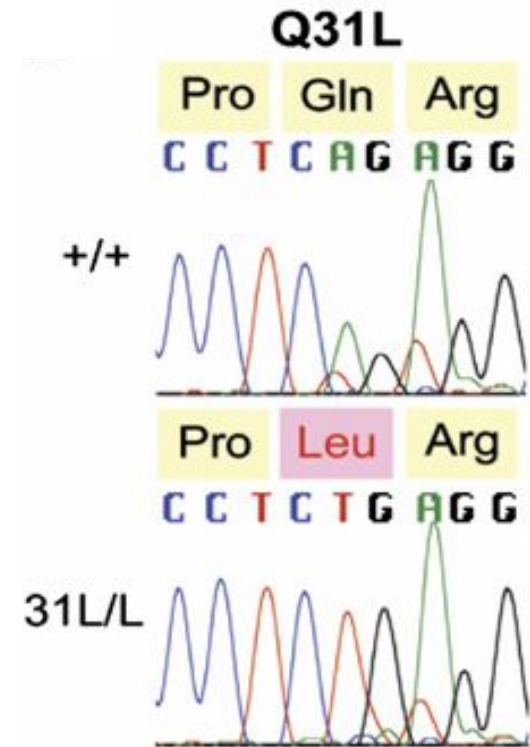
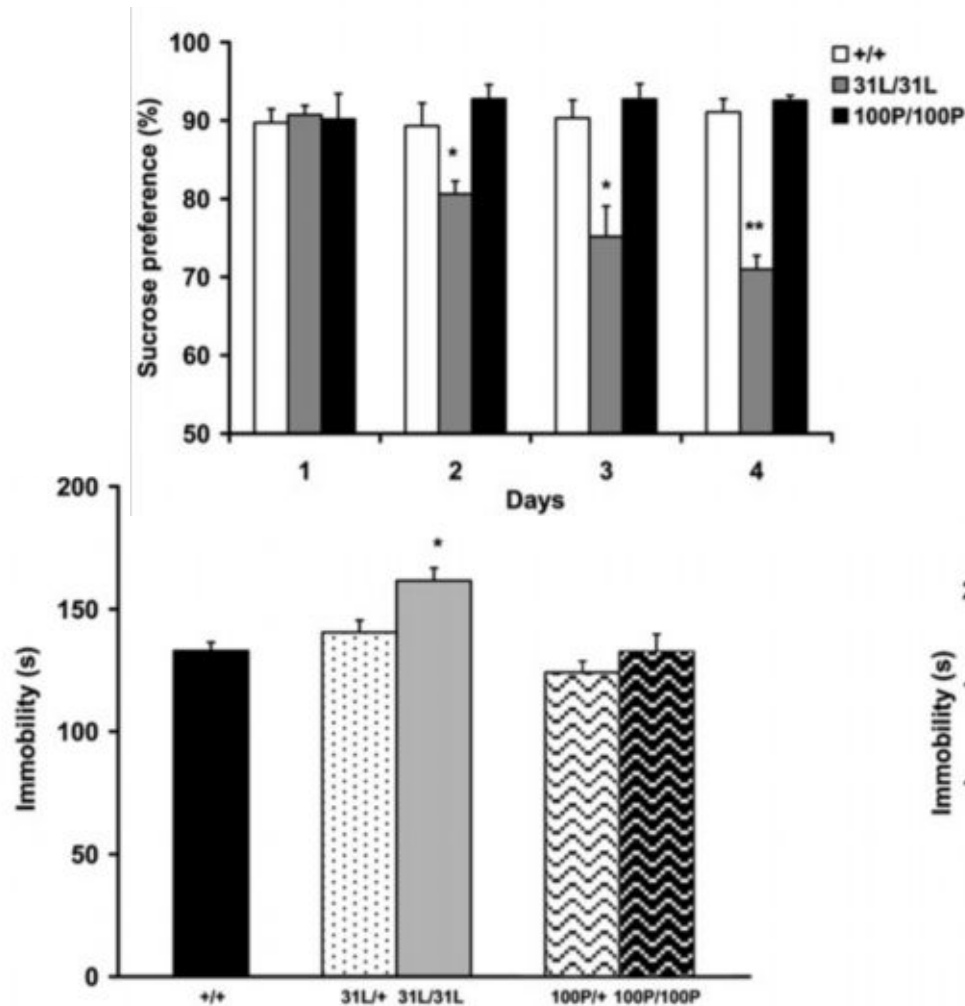


Неопубликованные данные  
Enoch Ng, Торонто



# Disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1):

Disc1-Q31L<sup>-/-</sup> мыши проявляют депрессивно-подобное поведение



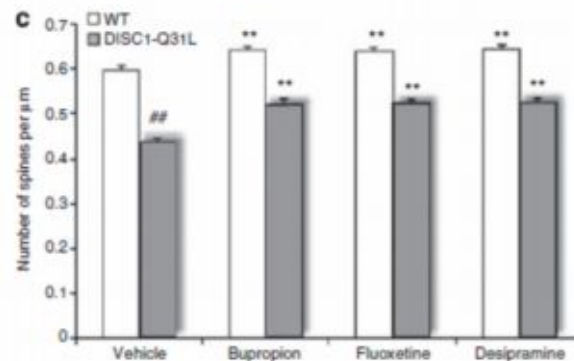
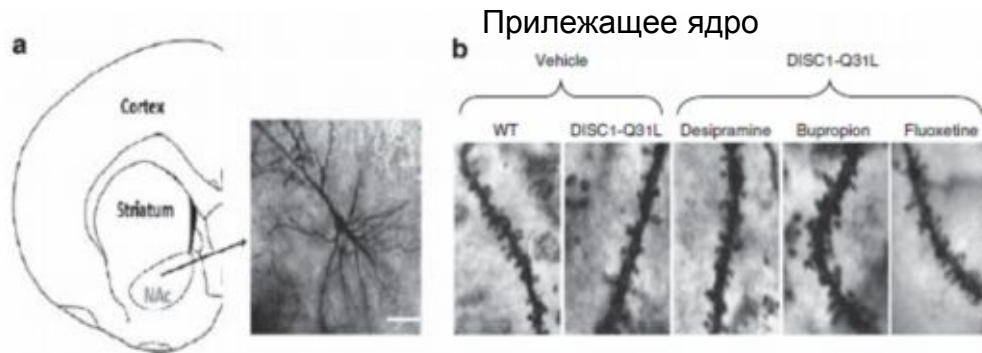
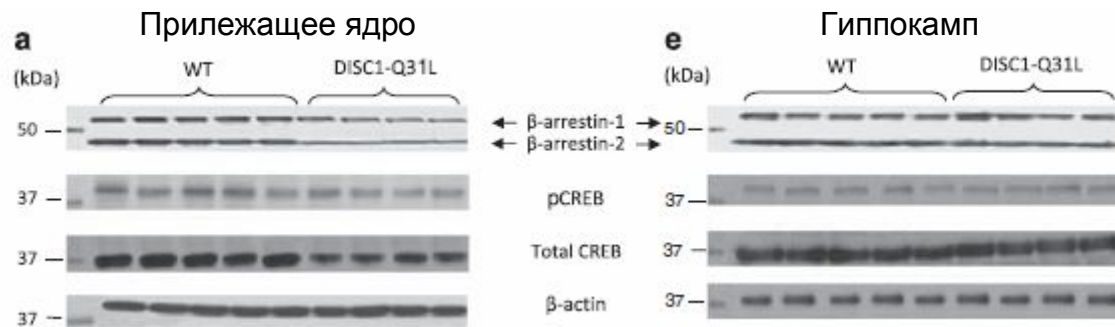
## DISC1-Q31L приводит к снижению уровня моноаминов в прилежащем ядре

	DOPA	DA	DOPAC	HVA	NE	NM	5-HT	5-HIAA
	Frontal Cortex							
WT	0.001 ± 0.001	0.05 ± 0.003	1.05 ± 0.18	0.11 ± 0.008	0.59 ± 0.03	0.1 ± 0.012	0.31 ± 0.013	0.26 ± 0.03
DISC1-Q31L	0.009 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.93 ± 0.05	<b>0.14 ± 0.01*</b>	0.60 ± 0.03	0.1 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.02
	Striatum							
WT	0.005 ± 0.002	12.8 ± 0.28	2.1 ± 0.04	1.44 ± 0.04	0.16 ± 0.01	0	0.54 ± 0.016	0.41 ± 0.016
DISC1-Q31L	0.03 ± 0.03	13.45 ± 0.3	2.2 ± 0.07	1.65 ± 0.1	0.15 ± 0.03	0	0.54 ± 0.007	<b>0.51 ± 0.01*</b>
	Nucleus accumbens							
WT	0.02 ± 0.01	9.94 ± 0.84	3.46 ± 0.06	1.72 ± 0.46	0.29 ± 0.03	0.04 ± 0.002	0.19 ± 0.02	0.16 ± 0.016
DISC1-Q31L	<b>0.04 ± 0.01*</b>	<b>7.8 ± 0.37*</b>	<b>4.49 ± 0.2**</b>	1.36 ± 0.08	<b>0.22 ± 0.01*</b>	0.04 ± 0.001	<b>0.14 ± 0.008*</b>	0.15 ± 0.01
	Hippocampus							
WT	0.001 ± 0.001	0.02 ± 0.003	1.05 ± 0.18	0.11 ± 0.008	0.72 ± 0.03	0.1 ± 0.02	0.53 ± 0.01	0.26 ± 0.03
DISC1-Q31L	0.003 ± 0.001	0.02 ± 0.001	1.17 ± 0.37	<b>0.05 ± 0.001**</b>	0.73 ± 0.03	0.07 ± 0.001	0.55 ± 0.01	0.51 ± 0.02

***Disrupted-in-schizophrenia-1 Gln31Leu polymorphism results in social anhedonia associated with monoaminergic imbalance and reduction of CREB and  $\beta$ -arrestin-1,2 in the nucleus accumbens in a mouse model of depression.***

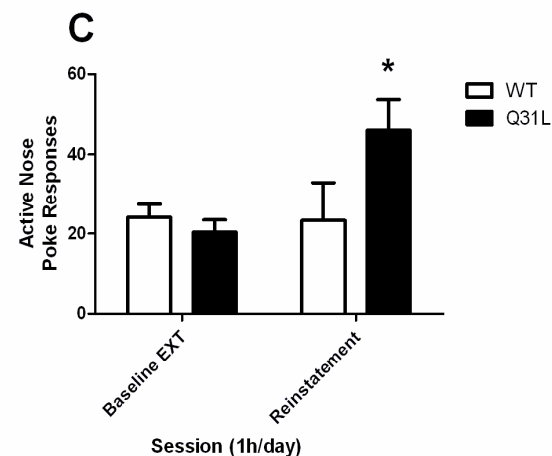
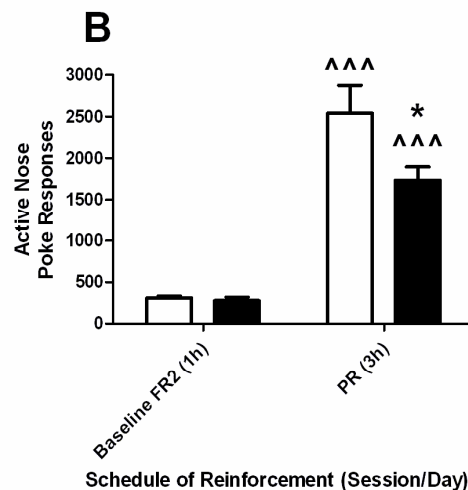
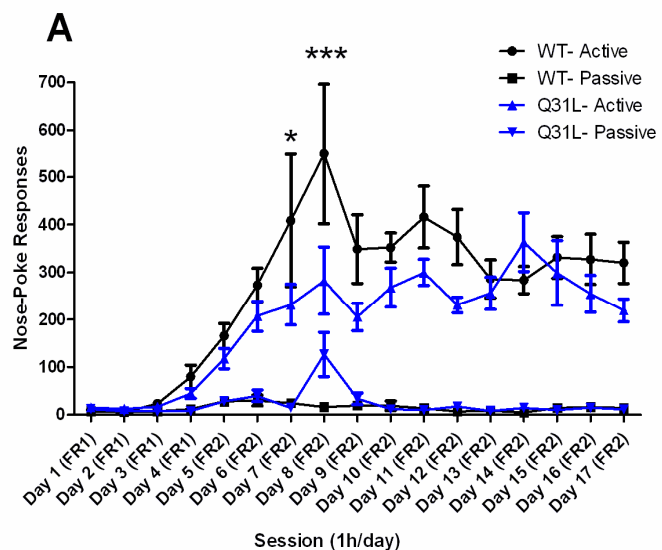
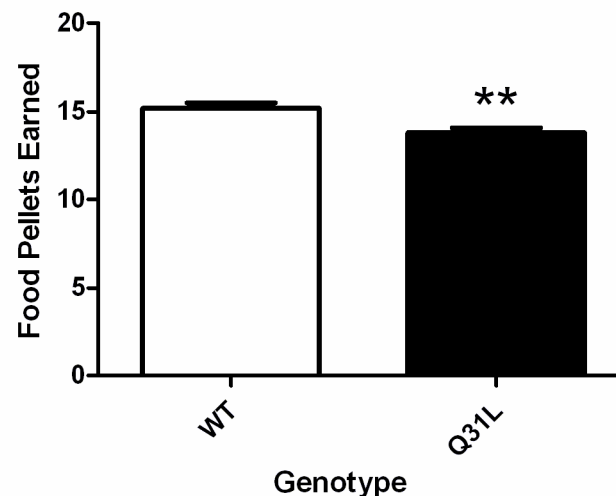
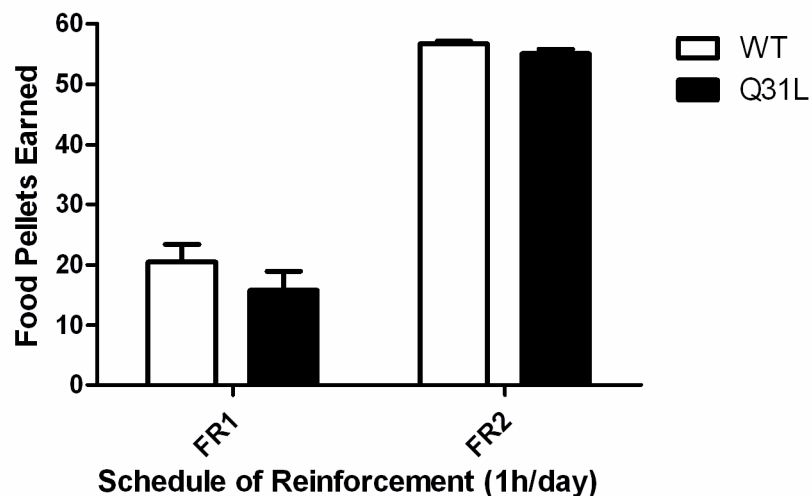
*Lipina TV<sup>1</sup>, Fletcher PJ, Lee FH, Wong AH, Roder JC. Neuropsychopharmacology. 2013 38(3):423-36.*

## DISC1-Q31L снижает экспрессию $\beta$ -arrestin-2 и CREB, а также плотность синаптических шипиков в прилежащем ядре



*Disrupted-in-schizophrenia-1 Gln31Leu polymorphism results in social anhedonia associated with monoaminergic imbalance and reduction of CREB and  $\beta$ -arrestin-1,2 in the nucleus accumbens in a mouse model of depression.* [Lipina TV<sup>1</sup>](#), [Fletcher PJ](#), [Lee FH](#), [Wong AH](#), [Roder JC](#). *Neuropsychopharmacology*. 2013 38(3):423-36.

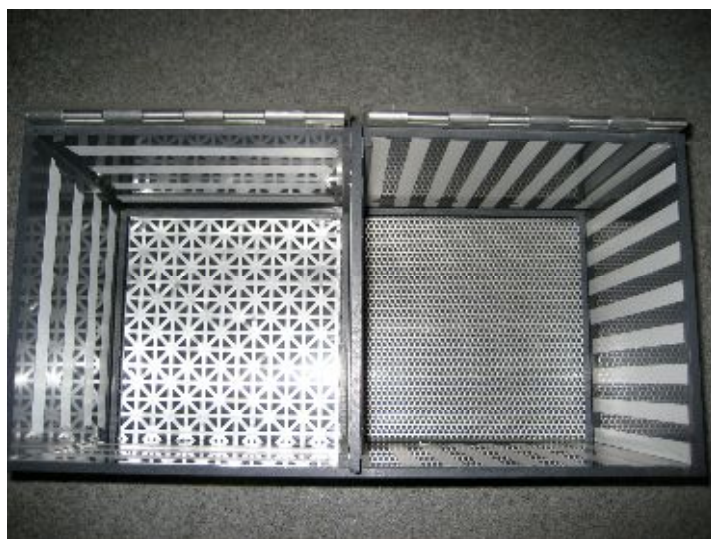
# Эффект DISC1-Q31L на оперантно-обусловленное потребление еды (как естественное вознаграждение)



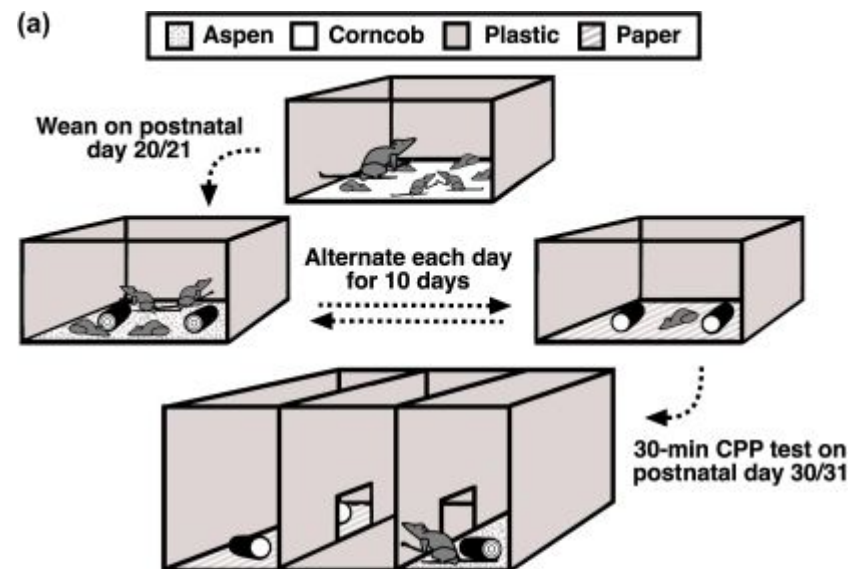
Неопубликованные данные  
Bernard LeFoll, Торонто



# Предпочтение места, обусловленное социальным вознаграждением

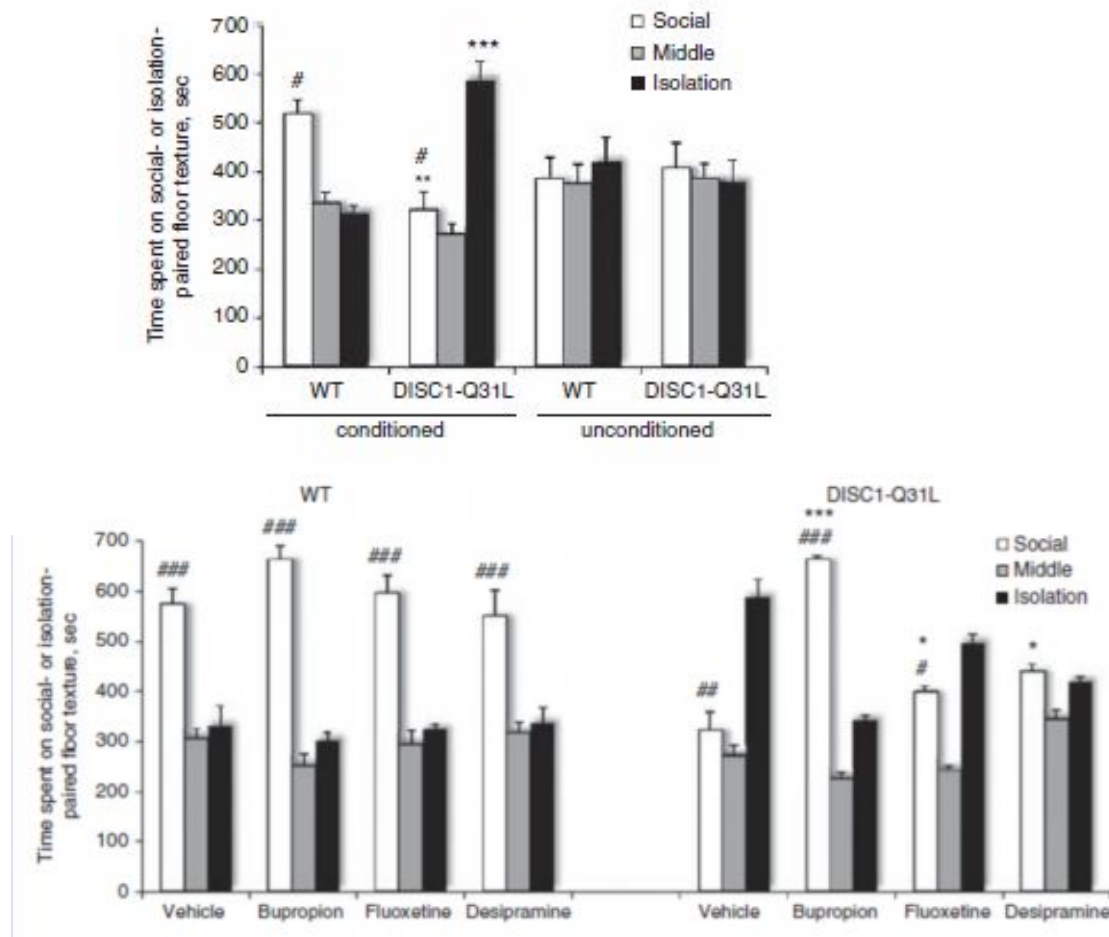


Камера для исследования  
предпочтения места,  
обусловленное стимулянт

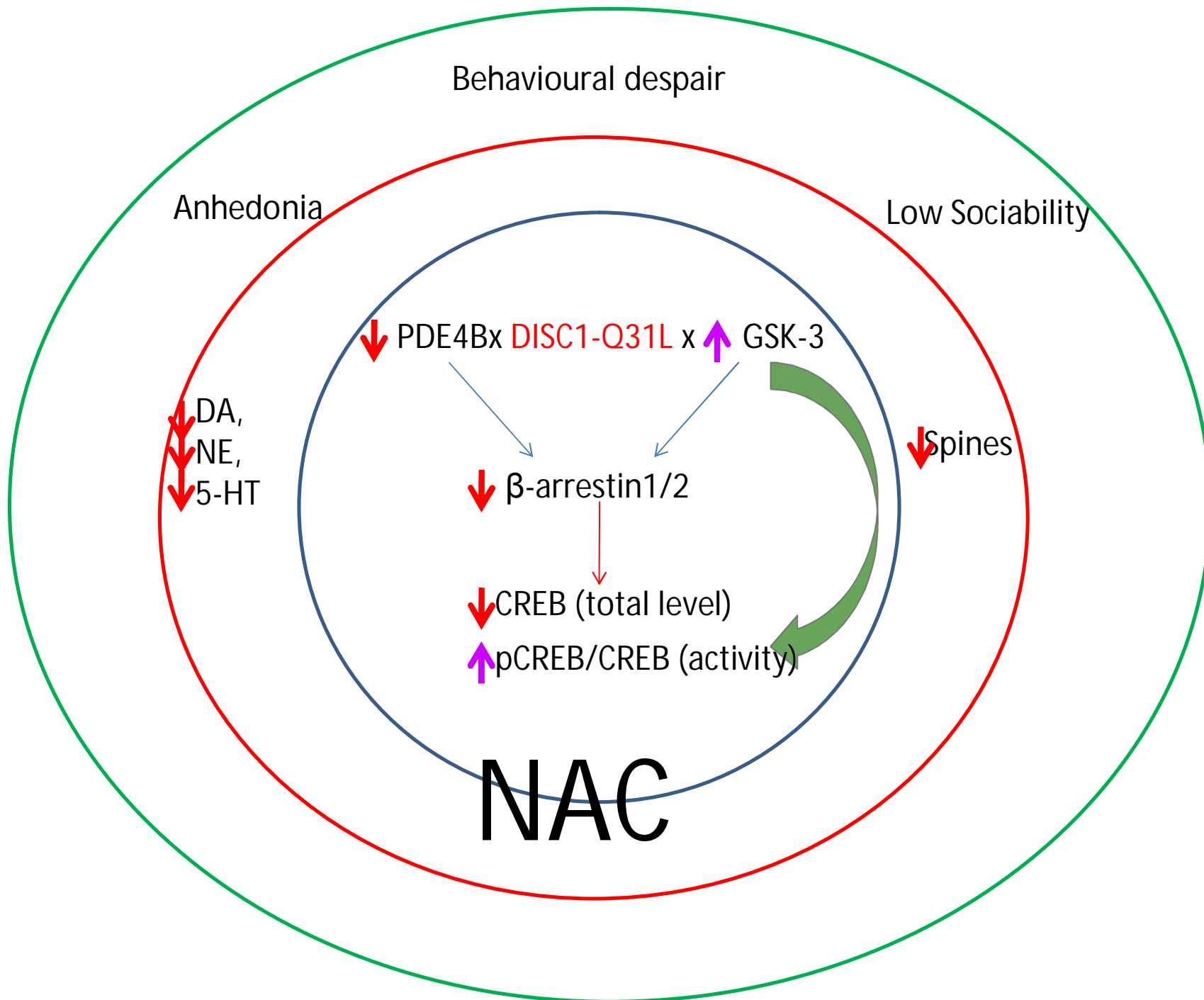


*Social reward among juvenile mice. Panksepp JB, Lahvis GP. Genes Brain Behav. 2007 6(7):661-71.*

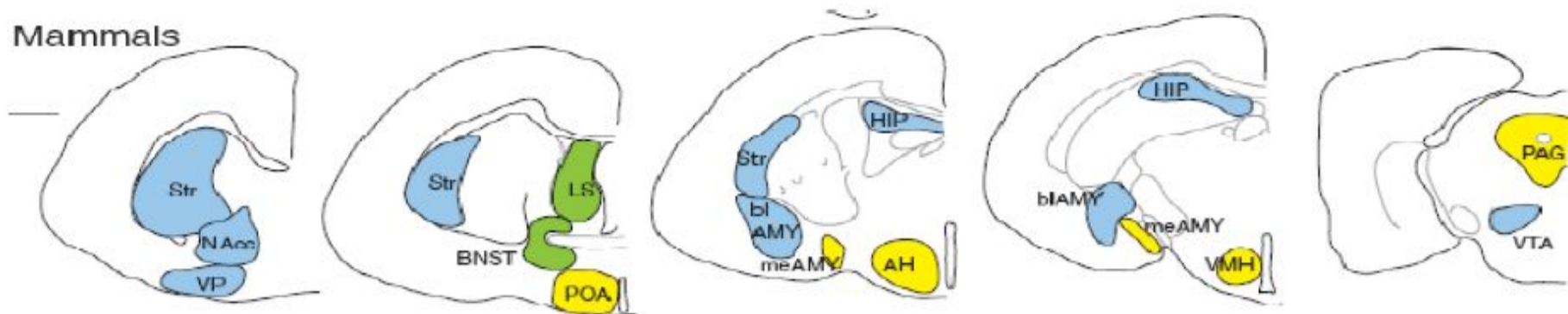
# DISC1-Q31L<sup>-/-</sup> мыши проявляют социальную ангедонию



**Disrupted-in-schizophrenia-1 Gln31Leu polymorphism results in social anhedonia associated with monoaminergic imbalance and reduction of CREB and  $\beta$ -arrestin-1,2 in the nucleus accumbens in a mouse model of depression.** [Lipina TV<sup>1</sup>](#), [Fletcher PJ](#), [Lee FH](#), [Wong AH](#), [Roder JC](#). *Neuropsychopharmacology*. 2013 38(3):423-36.

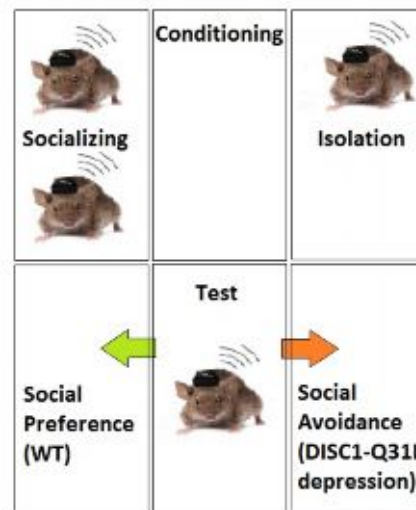
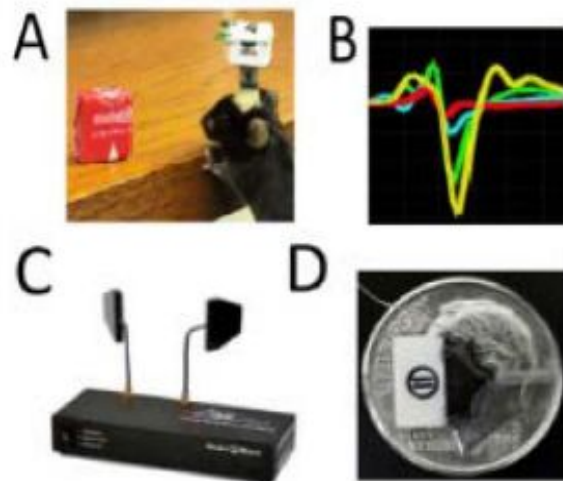


# Перспективы: Нейробиологические корреляты социального вознаграждения



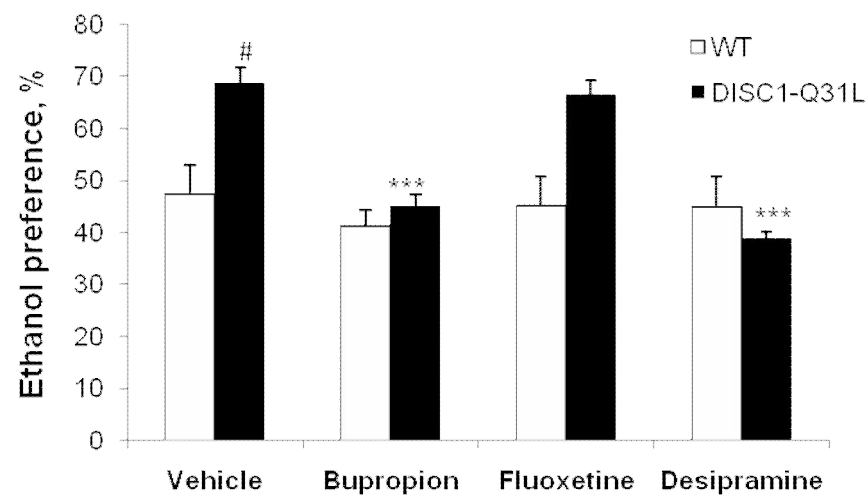
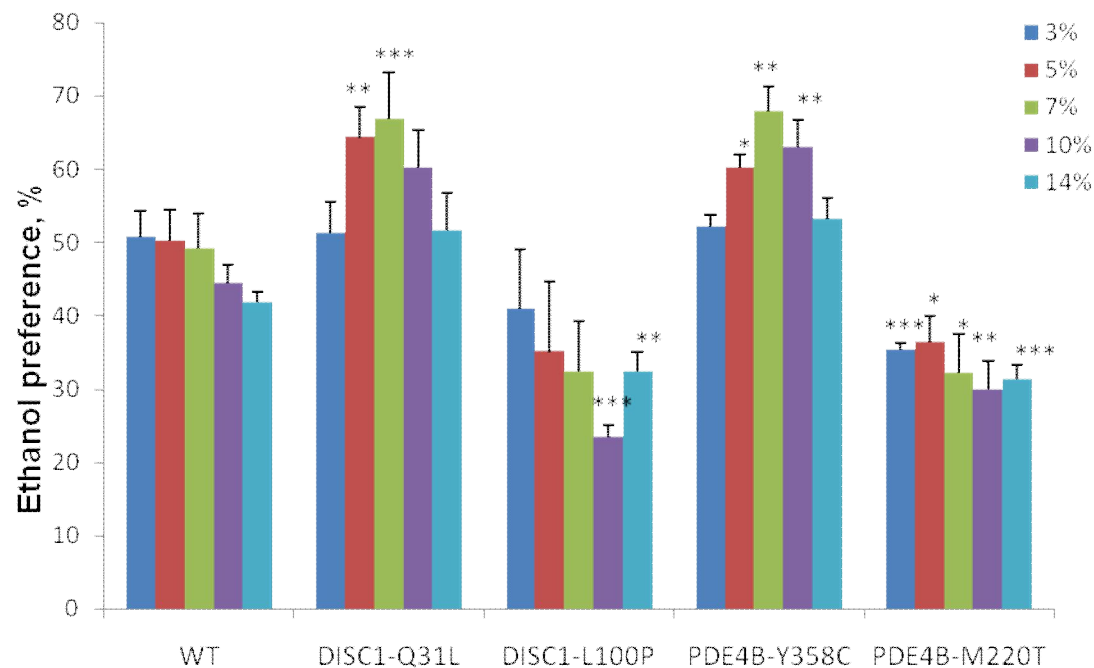
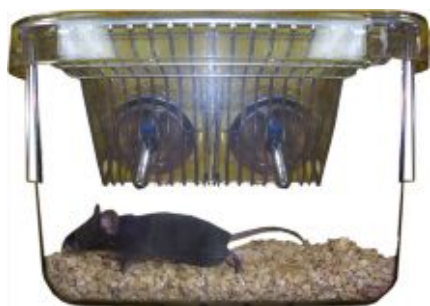
O'Connell LA, Hofmann HA. Evolution of a vertebrate social decision-making network. *Science*, 2012, 336: 1154-1157

Социальное поведение и мезолимбическая система вознаграждения функционально связаны и консервативны среди различных видов животных. (области мозга вовлеченные в социальное поведение выделены желтым цветом; система вознаграждения - голубым и функциональное взаимодействие между этими двумя системами – зеленым цветом).





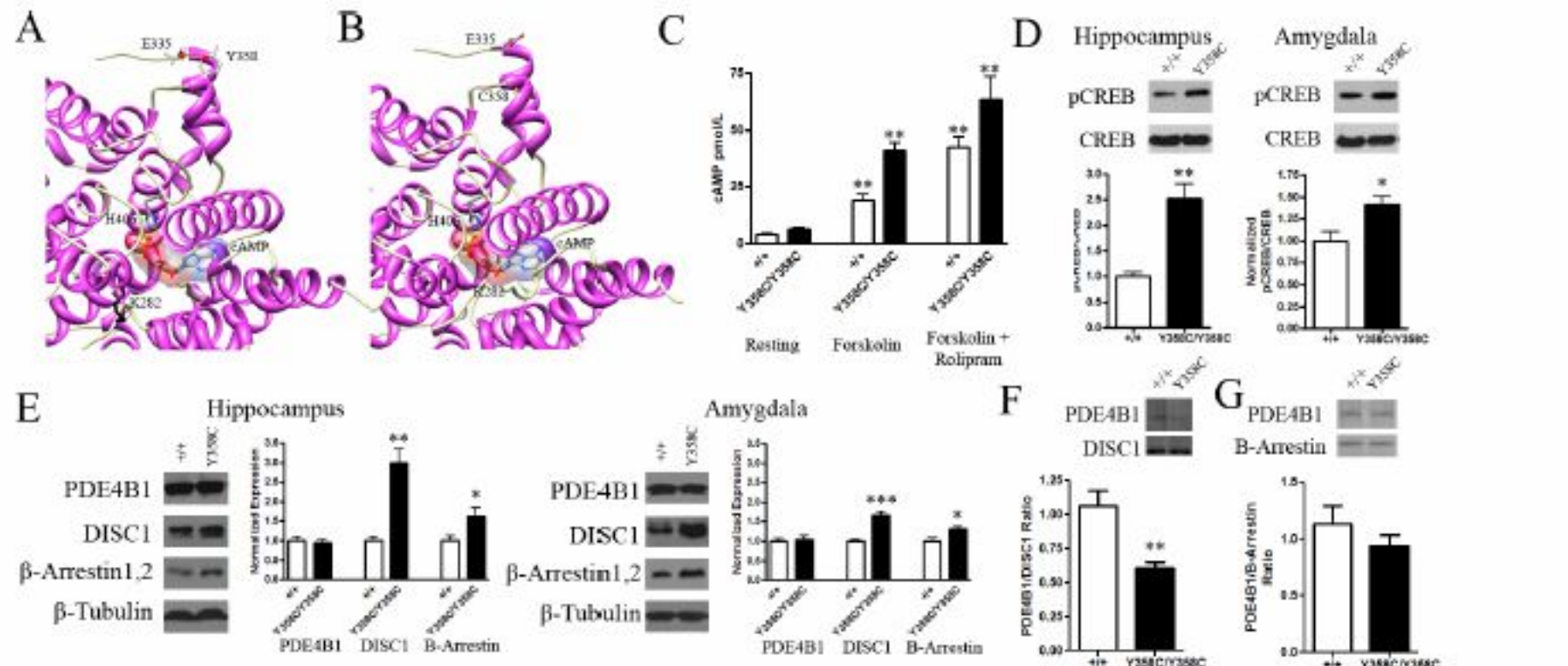
# Предпочтение к алкоголю у генетических линий DISC1-Q31L, DISC1-L100P, PDE4B-Y358C, PDE4B-M220T



Неопубликованные данные

# Phosphodiesterase 4B (PDE4B):

PDE4B-Y358C<sup>-/-</sup> мыши проявляют бесстрашное поведение и повышенное обучение\память



McGirr A, Lipina T, Mun H-S, Georgiou J, Ng E, Zhai D, Mullins J.G.L., Liu F, Clapcote SJ, Roder JC. PDE4B mutation alters cAMP regulation and DISC1 binding with greater exploration, synaptic plasticity and cognitive enhancement in mice. Neuropsychopharmacology, 2015, accepted

## Выводы:

Генетические линии лабораторных животных – ценный ресурс для исследований в области аддикции;

Необходима разработка новых экспериментальных моделей аддикции, используя ген x среда подход (например, канабинол x DISC1-Q31L<sup>+/-</sup>)

Необходима разработка новых, биологически-значимых экспериментальных подходов (оптогенетика, беспроводная стимуляция\ингибирование), для исследования нейробиологических путей «вознаграждение-мотивация-когнитивный контроль»

# Благодарности:

RIKEN, Japan

John Roder – LTRI, University of Toronto;

Enoch Ng – LTRI, University of Toronto;

Bernard LeFoll – Centre for Addiction and Mental Health, Toronto

Alexander McGirr – University of British Columbia;

Marysia Jekielek – Medical University of Warsaw;

Афтанас Л.И. - Институт Физиологии и Фундаментальной Медицины, Новосибирск

Амстиславская Т.Г. – Институт Физиологии и Фундаментальной Медицины,  
Новосибирск

Лаборатория «Экспериментальные модели патологии когнитивной деятельности»  
- Институт Физиологии и Фундаментальной Медицины, Новосибирск