

## استرس‌های آغاز حیات و حساسیت به سوءمصرف مواد در بزرگسالی: اثر مسیرهای سیگنال‌دهی اکسی‌توسین

علی موسوی (دکتری)<sup>۱</sup>، نیره عسکری (دکتری)<sup>۱\*</sup>، منیژه دوگانی (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، محمدرضا واعظ مهدوی (دکتری)<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

۲- مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

نیره عسکری: askari.nr@gmail.com

### چکیده

هدف: استرس به‌طور قابل‌توجهی به خطر اعتیاد کمک می‌کند، به‌ویژه در میان افرادی که در اوایل زندگی با استرس مواجه شده‌اند. در حالی که مکانیسم‌های دقیق مبهم باقی می‌مانند، مسیرهای سیگنالینگ متعددی در شکل‌دهی آسیب‌پذیری به اعتیاد نقش دارند. نکته قابل‌توجه، اکسی‌توسین یک بازیگر کلیدی در سیستم‌های سیگنال‌دهی مرتبط با اعتیاد، به‌طور پیچیده با شبکه‌های پاداش و پاسخ‌های استرس در تعامل است و یک تعامل پیچیده ایجاد می‌کند که بر حساسیت به سوءمصرف مواد تأکید می‌کند. پیوندهای پیچیده اکسی‌توسین با سیستم‌های سیگنال‌دهی مرکزی و محیطی مرتبط با شروع و تداوم اعتیاد غیرقابل انکار است. تأثیر متقابل آن با داروهای مختلف، سیستم‌های پاداش را تعدیل می‌کند، در حالی که بر سیستم‌های استرس مغز برای تنظیم اضطراب و واکنش‌پذیری استرس تأثیر می‌گذارد. در نتیجه، نقش اکسی‌توسین به‌عنوان یک توضیح بالقوه برای افزایش آسیب‌پذیری اعتیاد در افراد در معرض استرس عمل می‌کند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه شامل جمع‌آوری نمونه‌های مغز و خون از موش‌های تحت استرس اولیه و گروه کنترل بود. روش qPCR تجزیه و تحلیل مدولاسیون‌های ژن مرتبط با مسیرهای اعتیاد و پاداش (گیرنده‌های BDNF، trkB، D1 و D2، گیرنده‌های مو و کاپا، اکسی‌توسین و گیرنده‌های آن) را تسهیل کرد. برای تشخیص سطوح کورتیکوسترون و اکسی‌توسین از روش الایزا استفاده شد.

یافته‌ها: تغییرات مشخصی در بیان ژن‌های انتخاب‌شده در موش‌هایی که در معرض استرس اولیه زندگی بودند ظاهر شد. علاوه بر این، موش‌های تحت استرس سطوح کورتیکوسترون بالا و سطوح پایین اکسی‌توسین را نسبت به گروه کنترل نشان دادند. نتیجه‌گیری: تغییرات تطبیقی در بیان ژن در مناطق پاداش مغز و مسیرهای اکسی‌توسین‌رژیک در موش‌های تحت استرس، ارتباط مهمی بین استرس و آسیب‌پذیری به مواد اعتیادآور را در دوران نوجوانی ایجاد می‌کند. این یافته‌ها درک ما را از پویایی پیچیده بین استرس اولیه زندگی و حساسیت به اعتیاد افزایش داده و به‌طور بالقوه مداخلات آینده را با هدف کاهش خطر اعتیاد هدایت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: استرس اولیه زندگی، سوءمصرف مواد، استرس بزرگسالی، اکسی‌توسین



# Early Life Stress and Susceptibility to Substance Abuse in Adulthood: Unveiling Oxytocin Signaling Pathways

Ali Mousavi (Ph.D)<sup>1</sup>, Nayere Askari (Ph.D)<sup>\*1,2</sup>, Manijeh Dogani (M.Sc)<sup>1</sup>, Mohammad Reza Vaez-Mahdavi (Ph.D)<sup>2</sup>

1- Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2- Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

Nayere Askari: askari.nr@gmail.com

**Introduction:** Stress significantly contributes to addiction risk, particularly among individuals who encountered early life stress. While the precise mechanisms remain elusive, multiple signaling pathways have been implicated in shaping vulnerability to addiction. Of note, oxytocin, a key player in addiction-related signaling systems, intricately interacts with reward networks and stress responses, creating a complex interplay that underscores susceptibility to substance abuse. Oxytocin's intricate ties to central and peripheral signaling systems relevant to addiction's onset and perpetuation are undeniable. Its interplay with diverse drugs modulates reward systems, while also influencing brain stress systems to regulate anxiety and stress reactivity. Consequently, oxytocin's role serves as a potential explanation for heightened addiction vulnerability in stress-exposed individuals.

**Methods and Materials:** This study involved collecting brain and blood samples from rats subjected to early life stress and control subjects. The qPCR method facilitated the analysis of gene modulations tied to addiction and reward pathways (BDNF, trkB, D1 & D2 receptors, Mu & Kappa receptors, oxytocin & oxytocin receptor). To detect corticosterone and oxytocin levels, the ELISA method was employed.

**Results:** Distinct alterations in the expression of selected genes emerged in rats exposed to early life stress. Moreover, stressed rats exhibited elevated corticosterone levels and diminished oxytocin levels relative to control counterparts.

**Conclusion:** The adaptive shifts in gene expression within brain reward regions and oxytocinergic pathways in stressed rats provide a crucial connection between stress and vulnerability to addictive substances during adolescence. These findings enrich our understanding of the intricate dynamics between early life stress and addiction susceptibility, potentially guiding future interventions aimed at mitigating addiction risk.

**Keywords:** early life stress, substance abuse, adulthood stress, oxytocin

