

نقش mTOR (mechanistic target of rapamycin) در سوء مصرف دارویی

آذر حسینی*

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

آذر حسینی: hoseini.az@ums.ac.ir

چکیده

هدف: محرک‌های روانی، اپیوئیدها، نیکوتین، حشیش و ترکیبات مربوط به آن، همه در دسته ترکیباتی که مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند طبقه‌بندی می‌شوند. راپامایسین که مهارکننده mTOR است در ایجاد حافظه بلندمدت نقش دارد. بدیهی است که mTOR می‌تواند نقش اصلی را در ایجاد رفتارهای پاتولوژیک مرتبط با افزایش مصرف مواد مخدر ایفاء کند. در این قسمت به نقش این کمپلکس مولکولی در سوء مصرف می‌پردازیم.

ترکیبات محرک: این دسته شامل داروهایی مانند کوکائین، آمفتامین، مت‌آمفتامین و اکس‌تازی می‌باشد. بیشتر مطالعات انجام شده در مورد کوکائین و mTOR است. از اثرات حاد کوکائین بر سیگنالینگ mTORC1 تا اثرات مختل کردن mTORC1 روی رفتارهای اعتیاد ناشی از کوکائین. سیگنالینگ mTORC1 هم‌چنین برای انگیزه دریافت پاداش کوکائین مهم است. راپامایسین نقطه شکست برای پاسخ به کوکائین را کاهش می‌دهد. هم‌چنین mTOR می‌تواند باعث اختلال در شرطی‌سازی ناشی از مت‌آمفتامین شود.

اپیوئیدها: اعضای این دسته دارویی، مانند مورفین، کدئین، هیدروکودون و هروئین، همگی به‌طور مشابه به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی خصوصاً مو عمل می‌کنند. برخلاف ترکیبات محرک که مستقیماً در دسترس بودن دوپامین را در سیناپس‌ها افزایش می‌دهند، اپیوئیدها فعالیت دوپامینرژیک را از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی تعدیل می‌کنند و هم‌چنین احتمال دارد که اپیوئیدها mTORC1 را از طریق مکانیسم‌های مستقل از دوپامین فعال کنند. در واقع، فعال شدن گیرنده‌های مو یا دلتا از طریق فعال‌سازی Akt، فعال‌سازی mTORC1 را افزایش می‌دهد. هم‌چنین، مناطق مغزی که سیگنال‌های mTORC1 را به‌دنبال مصرف اپیوئیدها نشان می‌دهند، ممکن است با محرک‌های روانی متفاوت باشند.

شاهدانه: اثرات مواد شیمیایی روان‌گردان گیاه شاهدانه، مانند THC، بر اعتیاد در مقایسه با سایر داروهای سوء مصرف کم‌تر مشخص شده است. با این حال، نشان داده شده است که THC یا دیگر آگونیست‌های کانابینوئیدی، mTORC1 را در هیپوکامپ فعال می‌کنند، اثری که توسط آنتاگونیست CB1 ریمونابانت مسدود می‌شود. اختلال ناشی از THC توسط راپامایسین معکوس می‌شود، که نشان می‌دهد اثر فراموشی THC به‌دلیل فعال شدن mTORC1 است. گیرنده‌های CB1 به‌صورت پیش‌سیناپسی موضعی می‌شوند و توانایی THC برای مختل کردن عملکرد در تست رفتاری شیء جدید به گیرنده‌های CB1 قرار گرفته بر نورون‌های GABA و هم‌چنین گیرنده‌های NMDA بستگی دارد، که نشان می‌دهد مکانیسم اثر این است که THC آزاد شدن GABA را از پایانه‌های پیش‌سیناپسی مهار می‌کند و در نتیجه ورودی‌های گلوتامات را مهار می‌کند. در نتیجه منجر به فعال‌سازی نابجای mTORC1 می‌شود.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد mTORC1 یک هدف امیدوارکننده برای درمان سوء مصرف مواد است. زیرا برخلاف سایر مولکول‌هایی که هدف قرار گرفته‌اند، سیگنالینگ mTOR می‌تواند برای تمام داروهای سوء مصرف کننده در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: محرک‌های روانی، شاهدانه، اپیوئیدها، mTOR



mTOR and Drugs of Abuse

Azar Hosseini^{*1}

1- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Azar Hosseini: hoseini.az@mums.ac.ir

Introduction: The kinase mechanistic target of rapamycin (mTOR) is critically involved in mediating long-term memory formation through its role in local, activity-dependent protein translation, and while research on mTOR and drugs of abuse is in its nascent period, it is evident that mTOR plays a central role in the development of pathological behaviors associated with escalated drug use. This section will give details on how mTOR mediates the cellular and behavioral changes that drugs exert on brain circuits.

Psychostimulants: This class includes drugs such as cocaine, amphetamine, methamphetamine, and MDMA. Cocaine is the most commonly studied drug of abuse in preclinical research and as such there are more studies on cocaine and mTOR compared to other drugs, from acute effects of cocaine on mTORC1 signaling to the effects of disrupting mTORC1 on cocaine-induced behavioral phenotypes. While the effects of cocaine on the nervous system may not be so similar to how other drugs affect brain circuits, cocaine is a good model for other psychostimulants, such as amphetamine, methamphetamine, methylphenidate, and MDMA. mTORC1 signaling is also important for the motivational drive to receive a cocaine reward. Rapamycin reduces the breakpoint for responding to cocaine on a progressive ratio schedule of reinforcement.

Opioids: The members of this drug class, such as morphine, codeine, hydrocodone, and heroin, all similarly act as agonists at opioid receptors, and their positively reinforcing property is mediated primarily by stimulating mu opioid receptors (MORs). In contrast to psychostimulants that directly increase dopamine availability in synapses, opioids modulate dopaminergic activity through opioid receptors, and it is also likely that opioids activate mTORC1 through dopamine-independent mechanisms. In fact, activation of either MORs or delta opioid receptors increases mTORC1 activation through the activation of Akt. Also, brain regions that show mTORC1 signaling following opioid use may differ from psychostimulants.

Cannabis: The effects of the psychoactive chemicals from the cannabis plant, namely THC, on the addiction neurocircuitry have been less elucidated compared to other drugs of abuse. However, it has been shown that THC or other cannabinoids agonists activate mTORC1 in the hippocampus, an effect that is blocked by the CB1 antagonist Rimonabant. THC impairs performance on a novel object-recognition task, a behavioral test that assesses recognition memory. The impairment due to THC is reversed by rapamycin, suggesting that the amnesic effect of THC is due to mTORC1 activation. CB1 receptors are localized presynaptically, and THC's ability to impair performance on the novel object task depends on CB1 localized on GABA neurons and also NMDA receptors, suggesting that the mechanism of action is that THC inhibits GABA release from presynaptic terminals, thereby disinhibiting glutamate inputs and leading to aberrant mTORC1 activation.

Conclusion: Targeting mTORC1 for the treatment of substance-use disorders is a promising direction because, unlike other molecules that have been targeted, mTOR signaling may be a more general phenomenon for all drugs of abuse. Inhibition of mTORC1 does not affect consumption of natural rewards like sucrose, is not anxiogenic, aversive, or rewarding, and does not alter locomotion in animal models.

Keywords: Psychostimulants, Opioids, Cannabis, mTORC1

