

# Strukturna, stanična i molekularna osnova ovisnosti

---

Lesjak, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:901152>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Lucija Lesjak

**Strukturna, stanična i molekularna osnova  
ovisnosti**

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Lucija Lesjak

**Structural, cellular and molecular basis of  
addiction**

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Preddiplomskog studija biologije na zavodu za animalnu fiziologiju biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr.sc. Dubravke Hranilović.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

---

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Strukturna, stanična i molekularna osnova ovisnosti

Lucija Lesjak

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Ovisnost je mentalni poremećaj opisan kao bolest u kojoj se, nakon razdoblja rekreacijske uporabe, kod pojedinaca razvija kompulzivna uporaba koja ne prestaje čak ni u svjetlu velikih negativnih posljedica. Iako razvoj ovisnosti uključuje mnoge genetske i okolišne čimbenike, njezin mehanizam još nije u potpunosti razjašnjen. Ovaj rad daje pregled najnovijih istraživanja i spoznaja o strukturnim, biokemijskim, genetičkim i epigenetičkim promjenama u mozgu tijekom razvoja ovisnosti. Strukturne promjene obuhvaćaju promjene u broju ili funkciji neurona ili sinapsi u pojedinim moždanim regijama, kao i promjene aktivnosti pojedinih regija, dok biokemijske uključuju promjene u metabolizmu i funkciji neurotransmitera i hormona. Genetičke promjene odnose se na smanjenu ekspresiju ili polimorfizme gena koji reguliraju metabolizam i aktivnost neurotransmitera uključenih u razvoj ovisnosti, a epigenetičke na dugotrajne promjene u ekspresiji gena uslijed konzumacije droge ili stresa. Poznato je mnogo terapija i pristupa liječenju ovisnosti, no do danas ni jedan nije u potpunosti učinkovit. Izazov koji predstavlja recidiv i dalje uvelike otežava oporavak u ovisnika. Stoga su potrebna daljnja istraživanja koja će pružiti bolje razumijevanje temeljnih mehanizama i povezanosti ovisnosti sa staničnim i molekularnim putevima u mozgu te njenog utjecaja na neuroanatomsku građu mozga, kako bi se razvile učinkovitije strategije liječenja ovog široko rasprostranjenog i složenog poremećaja.

Ključne riječi: adikcija, mehanizam, poremećaj, terapija, neuroplastičnost, dopamin (30 stranica, 5 slika, 0 tablica, 52 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)  
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof.dr.sc. Dubravka Hranilović

# BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelor thesis

## Structural, cellular and molecular basis of addiction

Lucija Lesjak

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Addiction is a mental disorder described as a disease in which, after a period of recreational use, an individual develops compulsive use that does not stop even in the face of major negative consequences. Although the development of addiction involves many genetic and environmental factors, its mechanism is not yet fully understood. This paper provides an overview of the latest research and findings on structural, biochemical, genetic and epigenetic changes of the brain during the development of addiction. Structural changes involve changes in number and function of neurons or synapses, as well as changes in specific brain region activity, while biochemical ones include changes in metabolism and function of neurotransmitters and hormones. Genetic changes refer to reduced expression or polymorphisms of genes that regulate the metabolism and activity of neurotransmitters involved in the development of addiction, and epigenetic changes to long-term changes in gene expression due to drug consumption or stress. Various approaches to therapy and treatment of the addiction are known, but none are fully effective to date. The challenge of relapse continues to greatly hinder the recovery of an addict. Therefore, further research is needed, which will provide a better understanding of the underlying mechanisms and connection of addiction with cellular and molecular pathways in the brain and its impact on the neuroanatomical structure of the brain, in order to develop more effective treatment strategies for this widespread and complex disorder.

**Keywords:** substance abuse, mechanism, disorder, therapy, neuroplasticity, dopamine  
(30 pages, 5 figures, 0 tables, 52 references, original in: croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof.dr.sc. Dubravka Hranilović

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. FUNKCIONALNI MEHANIZMI OVISNOSTI.....</b>	<b>2</b>
<b>3. PROMJENE UZROKOVANE OVISNOŠĆU .....</b>	<b>4</b>
3.1 STRUKTURNE PROMJENE.....	4
3.2 BIOKEMIJSKE PROMJENE .....	9
3.2.1. NEUROTRANSMITERI .....	9
3.2.2. HORMONI .....	15
3.3 GENETIČKE PROMJENE.....	17
3.4 EPIGENETIČKE PROMJENE.....	19
<b>4. LIJEČENJE I TERAPIJE .....</b>	<b>21</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>23</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>24</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>30</b>

## 1. UVOD

Alkohol, kokain, opijum, morfij ili bilo kakve druge sintetičke ili prirodne droge danas su opće poznati kao sveprisutne tvari negativne konotacije. Novo izvješće Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) 2024. objavilo je da se 2,6 milijuna smrtnih slučajeva godišnje može pripisati konzumaciji alkohola, što čini 4,7% svih smrtnih slučajeva, a 0,6 milijuna smrtnih slučajeva korištenju psihoaktivnih droga (World Health Organization, 2024). Unatoč tako raširenoj svijesti o negativnim posljedicama upotrebe alkohola i droga, te tvari i dalje igraju značajnu ulogu u društvu. Usprkos razornim učincima na tjelesno i mentalno zdravlje i dalje su duboko ukorijenjeni i široko korišteni diljem svijeta do te mjere da se danas 39,5 milijuna ljudi bori s ovisnošću (UNODC World Drug Report, 2023).

Ovisnost se definira kao kronični poremećaj recidiva, karakteriziran kompulzivnim traženjem i uzimanjem opojnog sredstva (alkohola, droge i sl.), gubitkom kontrole pri ograničavanju uzimanja i pogoršanjem emocionalnog stanja kada je pristup tom sredstvu oduzet (Koob & Volkow, 2016). Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM-5-TR) iz 2013., sam pojam ovisnosti spada u kategoriju poremećaja ovisnosti (koja sada objedinjuje prethodno dva zasebna poremećaja – zlouporaba supstanci i ovisnost o supstancama).

Ovisnost je vrlo kompleksno stanje koje uključuje i genetske i okolišne čimbenike. Iako temeljni mehanizmi ovisnosti još nisu u potpunosti razjašnjeni, istraživanja su dokazala njenu povezanost sa raznim staničnim i molekularnim putevima koji utječu na funkcioniranje mozga i drugih organskih sustava. Cilj ovog rada jest pružiti pregled trenutnih saznanja i najnovijih istraživanja u razumijevanju strukturne, stanične i molekularne osnove ovisnosti jer se što boljim razumijevanjem temeljnih mehanizama koji pokreću ovisnost, mogu razviti učinkovitije strategije liječenja ovog poremećaja s kojim se danas muči toliki broj ljudi.

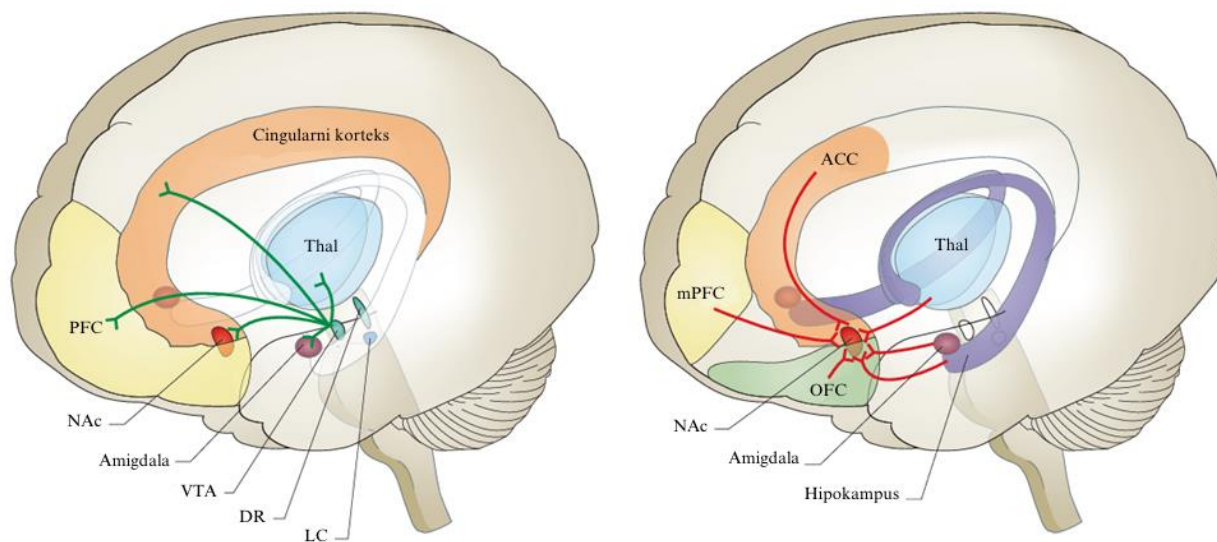


## 2. FUNKCIONALNI MEHANIZMI OVISNOSTI

Ovisnost je mentalni poremećaj gdje dolazi do razvoja kompulzivne uporabe supstanci čak i nakon pojave negativnih posljedica na zdravlje (Nestler & Lüscher, 2019). Do nje dolazi početnim promjenama u mezolimbickom putu dopamina (neurotransmitera ključnog za stvaranje osjećaja nagrade) koji je ujedno i jedan od četiri najvažnija puta dopamina u mozgu. Povezuje ventralno tegmentalno područje i *nucleus accumbens* u strijatumu (Ikemoto, 2007). Zbog neuroplastičnosti dolazi do kaskadnog niza neuroadaptacija ostalih neurokemijskih puteva u mozgu, naposljetku rezultirajući disregulacijom prefrontalnog korteksa, žuljevitog tijela i proširene amigdale (Koob & Volkow, 2010). Slika 1. prikazuje puteve dopamina i glutamata te djelove mozga podložne promjenama uslijed razvoja ovisnosti.

Ovisnost se kao mehanizam može podijeliti u 3 faze (Herman & Roberto, 2015). Prva, faza iščekivanja ili preokupacije gdje subjekt kompulzivno traži i uzima drogu. Druga, faza opijanja ili intoksikacije gdje dolazi do gubitka kontrole u ograničavanju unosa, te treća faza, odvikavanje ili faza negativnog učinka u kojoj dolazi do pogoršanja mentalnog stanja. Očituje se u porastu anksioznosti i iritabilnosti kada subjekt dođe u nemogućnost pronalaska pristupa drogi.

Navedene faze ne opisuju samo ponašanje pojedinca već se i fiziološki očituju u određenim regijama mozga (Koob & Volkow, 2010). U fazi iščekivanja ili preokupacije ključnu ulogu posjeduje veza između orbitofrontalnog korteksa i dorzalnog strijatuma, potom prefrontalni korteks, bazolateralna amigdala, hipokampus i inzula (koji kontroliraju žudnju i želju za nečim) te žuljevito tijelo i dorzolateralni prefrontalni i inferiorni frontalni korteks (u kojima dolazi do poremećaja u kontroli inhibicije). Žarišta faze opijanja ili intoksikacije jesu ventralno tegmentalna područja (VTA) te područje ventralnog strijatuma, dok je središte faze odvikavanja ili faze negativnog učinka, proširena amigdala.



**Slika 1.** Lijevi prikaz mozga prikazuje puteve dopamina koji potječu iz ventralnog tegmentalnog područja (VTA) i otpuštaju dopamin u *nucleus accumbens* (NAc) i druga odredišta limbičkog sustava. Desni prikaz mozga prikazuje puteve glutamata i njegove djelotvorne regije: medijalni prefrontalni korteks (mPFC), orbitofrontalni korteks (OFC), prednji cingularni korteks (ACC), talamus (Thal), hipokampus i amigdala. Oni pak šalju ekscitacijske signale natrag u NAc.

### 3. PROMJENE UZROKOVANE OVISNOŠĆU

Neuroplastičnost jest pojam koji opisuje promjene aktivnosti živčanog sustava kao odgovor na vanjske ili unutarnje podražaje reorganizacijom svoje strukture, funkcija ili veza. Ta sposobnost ljudima omogućava učenje, razvoj i stvaranje sjećanja, kao i sposobnost djelomične obnove uslijed određenih ozljeda ili oštećenja (kao što je moždani udar). No, ta ista sposobnost s druge strane uzrokuje niz promjena tijekom konzumacije droga, naposljetku rezultirajući ovisnošću.

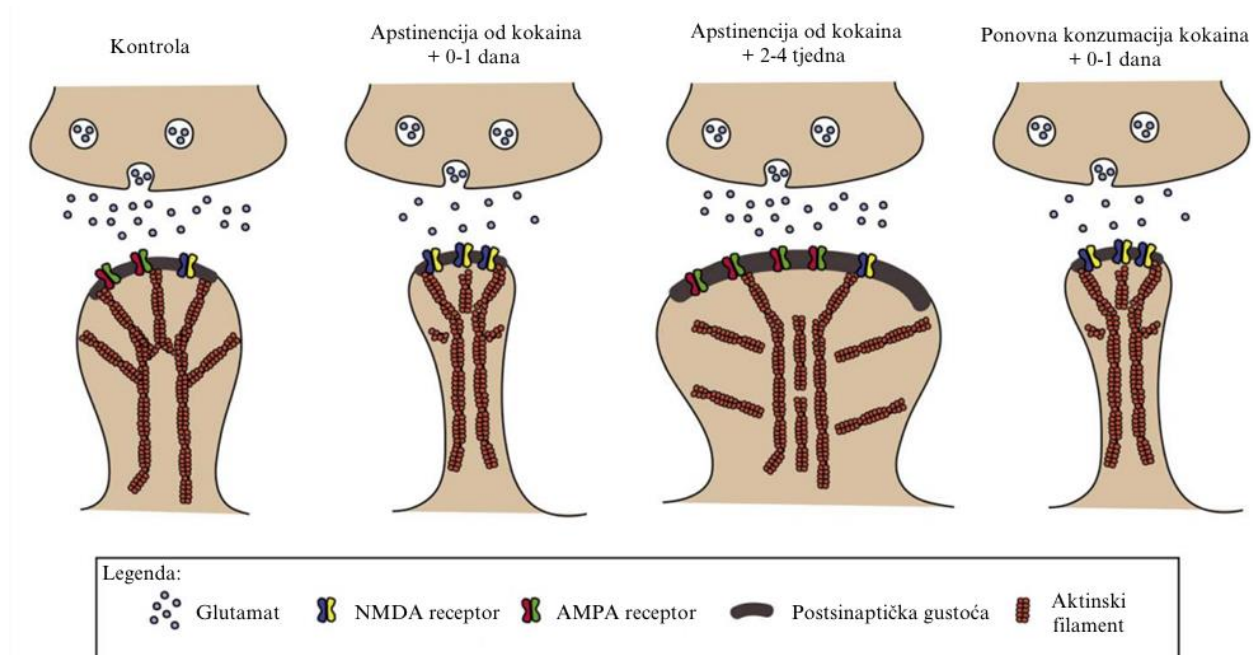
Današnja istraživanja fokusiraju se na tri glavne, za sada još ne u potpunosti razjašnjene teme. Prvo, kako kontinuirano izlaganje drogama modificira sustav nagrađivanja u mozgu, mijenjajući aktivnost i broj pojedinih neurona specifičnih regija mozga te njihovih sinapsa. Zatim promjena aktivnosti neurona, odnosno njihovog molekularnog sastava koji onda utječe na promjenu aktivnost stanice te zašto do toga dolazi. Treća, posljednja tema bavi se osjetljivošću samog subjekta na uzimanje droge, odnosno zašto su neki pojedinci više podložni plastičnosti mozga uslijed konzumacije droga dok drugi nisu (Nestler & Lüscher, 2019). Za razumijevanje ovako složene problematike potrebno je proučiti sam proces i djelovanje ovisnosti na strukturnoj, biokemijskoj, genetičkoj i epigenetičkoj razini kako bi se dobila šira slika ovako kompleksnog poremećaja koji zahvaća tolike puteve u mozgu.

#### 3.1 STRUKTURNE PROMJENE

Strukturne promjene podrazumijevaju promjene broja ili funkcije neurona i/ili sinapsi u pojedinim moždanim regijama, kao i promjene aktivnosti pojedinih regija.

Sama sinapsa je veza između dvaju neurona, neurona i stanica izvršnih organa ili između osjetnih stanica (receptora) i neurona. U mozgu se, na sinaptičkoj razini, događaju promjene iz minute u minutu te su baš te promjene zaslužne za primarni mehanizam učenja i pamćenja. Poznate su pod pojmom „sinaptička plastičnost“ (Ramirez & Arbuckle, 2016). Opijati, stimulansi i depresori utječu na tu plastičnost i mijenjaju strukturu sinapsi. Zanimljivo je kako opijati i stimulansi imaju suprotne učinke na strukturalnu plastičnost sinapse, a opet rezultiraju istim obrascem ponašanja. Opijati (heroin, morfij, oksikodon, fentanil) smanjuju broj i gustoću dendrita i dendritičkih trnova na trnastim neuronima (eng. *Medium Spiny Neuron*, MSN) u *nucleus accumbensu*. To su inhibitorni GABAergički neuroni zaslužni za ekspresiju enzima koji prevodi glutamat u GABA, važni inhibitorni neurotransmiter. Isti efekt imaju i na piramidalne neurone medijalnog prefrontalnog

korteksa i hipokampusa. Također smanjuju veličinu some u dopaminergičnim neuronima ventralnog tegmentalnog područja. Jedinu iznimku predstavlja kronična konzumacija morfija koja povećava broj dendrita na piramidalnim neuronima orbitofrontalnog korteksa. Suprotno opijatima, stimulansi (kokain, metafetamin, amfetamin) povećavaju gustoću dendrita i dendritičkih trnova na MSN-ovima u *nucleus accumbensu*, dopaminergičnim neuronima ventralnog tegmentalnog područja i piramidalnim neuronima medijalnog prefrontalnog korteksa (Russo et al., 2010). Broj dendrita nekog neurona i gustoća i vrsta dendritičkih trnova na njemu usko je povezana sa dvije vrste sinaptičke plastičnosti, dugotrajnom potencijacijom (eng. *Long Term Potentiation*, LTP) i dugotrajnom depresijom (eng. *Long Term Depression*, LTD). Formiranje sinapse iz jedne forme u drugu ovisi o aktivnosti same sinapse, koja je pod utjecajem vanjskih i unutarnjih podražaja. Podražaji koji dovode do dugotrajne inhibicije (opijati) rezultiraju skraćivanjem ili povlačenjem dendritičkih trnova na neuronima, dok podražaji koji dovode do dugotrajne potencijacije (stimulansi) rezultiraju stvaranjem novih i povećanjem postojećih dendritičkih trnova. Dugotrajna potencijacija i dugotrajna depresija začetnici su promjena u signalnim putevima te sintezi i lokalizaciji citoskeletnih proteina. Promjena u lokalizaciji citoskeletnih proteina uzrokuje promjenu u polimerizaciji aktina koja u konačnici rezultira stvaranjem stabilnijih dendritičkih trnova (u slučaju dugotrajne potencijacije) ili povlačenjem postojećih (u slučaju dugotrajne depresije). Dugotrajnijim izlaganjem istom podražaju, dendritički trnovi poprimaju oblik gljive, odnosno dobivaju na većoj postsinaptičkoj gustoći. Postsinaptička gustoća predstavlja količinu proteina na membrani postsinaptičkog neurona, a ovdje ukazuje na veći broj  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionata (AMPA) glutamat receptora, što je prikazano na Slici 2 (Russo et al., 2010). Takve vrste promjena na sinapsama neurona mogle bi objasniti zašto osoba osjeća žudnju za daljnjim uzimanjem droga te zašto dolazi do recidiva, pogotovo zato što te promjene uvelike utječu na rad *nucleus accumbensu*, takozvanog „centra za zadovoljstvo“. To uvelike dokazuje i rad Scheyer i sur. (2016). Njihov eksperimentalni rad na glodavcima ovisnim o metamfetaminu pokazao je kako je dugotrajna potencijacija u *nucleus accumbensu*, posredovana AMPA receptorom, ključna za razvoj dugotrajnog osjećaja potrebe za drogom i kasnijeg recidiva. Također su dokazali kako je dugotrajnom depresijom u *nucleus accumbensu* moguće preokrenuti taj proces i ukloniti osjećaj žudnje za ponovnim uzimanjem droge. Dugotrajnu depresiju inducirali su pomoću sintetičke molekule, SYN-119.



**Slika 2.** Model povezanosti sinaptičke plastičnosti s ovisnošću. Apstinencija nakon dugotrajne izloženosti kokainu dovodi do privremene reorganizacije AMPA i NMDA glutamatnih receptora na neuronima u *nucleus accumbensu*.

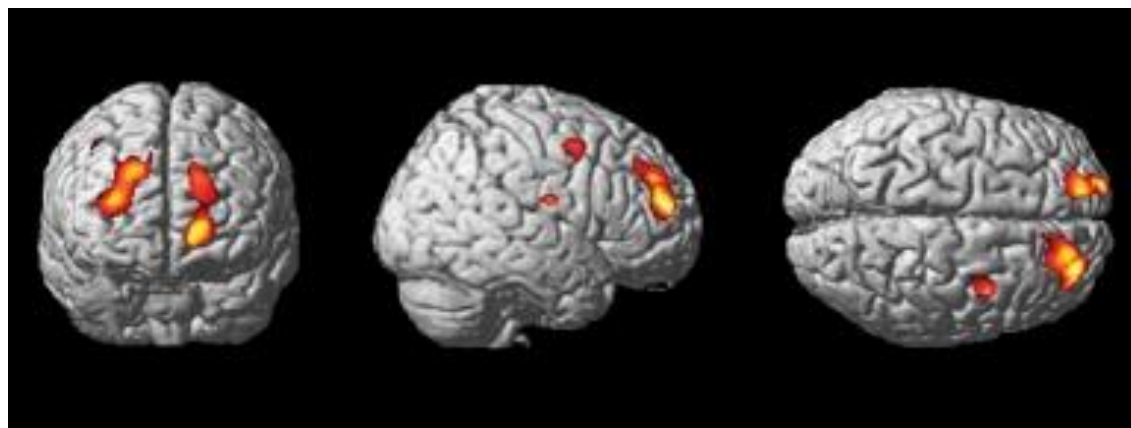
Ventralno tegmentalno područje i *nucleus accumbens* ključne su regije za kontrolu sustava nagrađivanja u mozgu, dok zajedno sa prefrontalnim korteksom, hipokampusom i amigdalom čine glavne komponentne limbičkog sustava koji kontrolira nagone, emocije i sjećanja (Fowler et al., 2007). Mjerenja promjena tih regija u mozgu ovisnom o drogama odvijaju se pomoću razvijenih metoda strukturno-funkcionalnoga mapiranja mozga, od molekularnog do sistemskog nivoa, te daju uvid u funkcionalnu povezanost strukture mozga i njegovih funkcija (Supek, 2006). Omogućuju neinvazivni uvid u anatomske građu mozga te njegovu geometriju (kortikalna debljina, volumen tkiva, gustoća sive tvari), što su ključne postavke u proučavanju i razumijevanju strukturnih promjena uzrokovanih ovisnošću (Brown et al., 2016). Neke od glavnih tehnika snimanja su magnetska rezonancija, koja omogućuje uvid u morfologiju i kompoziciju tkiva, potom njoj srodna metoda - funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI), koja pak daje uvid u promjene u oksigenaciji i protoku krvi vezane za moždane aktivnosti (Fowler et al., 2007). Još jedna tehnika snimanja pomoću magnetske rezonancije jest i oslikavanje difuzijskim tenzorom (DTI). Ova metoda detektira gradijent (difuziju) molekula vode kroz bijelu tvar u mozgu, pomoću koje se onda mogu vidjeti kvantitativne promjene njenog sastava. Pozitronska emisijska

tomografija (PET) jest metoda koja prikazuje metaboličku aktivnost tkiva i organa, gdje je jedan od najvažnijih metabolizam glukoze (Hanlon & Canterbury, 2012). Koristeći te metode, dokazano je kako dugotrajna zlouporaba droga dovodi do smanjenja ili povećanja subkortikalnih i kortikalnih regija u mozgu te do promjene njihovih aktivnosti. Aktivnost se prikazuje povećanim ili smanjenim signalom koji se dobiva kao rezultat snimanja tehnikom fMRI.

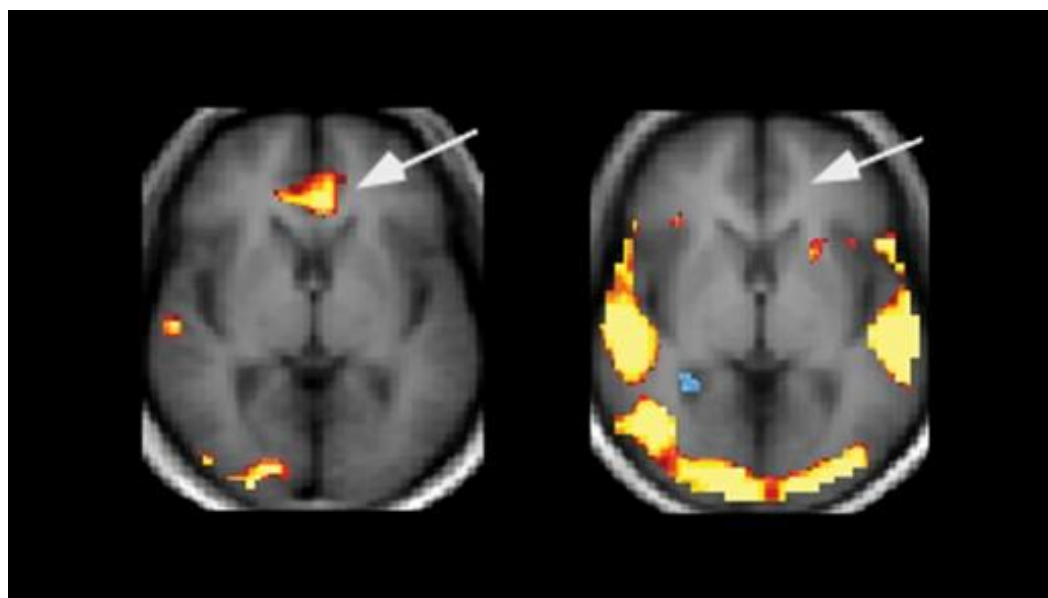
Kokain i metafetamin povećavaju aktivnost ventralnog tegmentalnog područja, kaudatne jezgre (ključne za osjećaj motivacije), amigdale (povećan osjećaj žudnje), inzule i prefrontalnog korteksa i njegovih regija (medijalni prefrontalni korteks, dorzolateralni prefrontalni korteks, orbitofrontalni korteks i prednji cingularni korteks), dok smanjuju aktivnost u *nucleus accumbensu*, hipokampusu te putamenu i talamusu (tijekom izvođenja testova vizualne pozornosti i memorije). Smanjena aktivnost vezana je sa smanjenjem volumena u talamusu i hipokampusu (važnom u formiranju dugotrajnog sjećanja), a povećana aktivnost sa povećanjem volumena u kaudatnoj jezgri (Fowler et al., 2007, Hanlon & Canterbury, 2012). Povećanje volumena kaudatne jezgre slično je s povećanjem istih u osobama sa shizofrenijom koje su na terapiji antipsihoticima. Antipsihotici i psihostimulansi oboje vode do povećanja broja dopaminskih receptora u toj strukturi čime se otkrilo da je ona uključena u pojavu psihoza – stanja koje zahvaća osobe sa shizofrenijom kao i osobe na psihostimulansima (Gur et al., 1998, Jacobsen et al., 2001). Zanimljivo je kako u putamenu, usprkos smanjenoj aktivnosti, dolazi do povećanja volumena ili kako u amigdali i prefrontalnom korteksu, usprkos povećanoj aktivnosti, dolazi do smanjenja volumena struktura (vidljivo na Slici 3).

U osoba ovisnih o kokainu, metafetaminu, heroinu, alkoholu i nikotinu dokazana je smanjena gustoća sive tvari u prefrontalnom korteksu i do 20% (Goldstein & Volkow, 2011). Promjene su najočitije u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, orbitofrontalnom korteksu i prednjem cingularnom korteksu, a vezane su uz dulje i ozbiljnije korištenje droga (promjena aktivnosti prednjeg cingularnog korteksa u osoba ovisnih o kokainu prikazana je na slici 4). Iako je istraživanje Pfefferbaum i sur. (1995) pokazalo da se te oštećene strukture, u osoba ovisnih o alkoholu, počinju obnavljati već nakon par tjedana apstinencije. Prefrontalni korteks je neophodan za mnoge kognitivne procese, uključujući ponašanje, emocije, sjećanje te, posebno važnu funkciju u kontekstu ovisnosti, samokontrolu. Istraživanje je pokazalo kako je aktivacija prefrontalnog korteksa vezana za akutno izlaganje drogi. U istraživanju su muškim osobama ovisnim o heroinu

administrirali heroin putem injekcija te uvidjeli da je pojačana aktivnost u orbitofrontalnom korteksu vezana s jačom potrebom za drogom, a da je pojačana aktivnost u dorzolateralnom predfrontalnom korteksu vezana s osjećajem sreće. Poremećaj u radu tih regija stoga uvelike pridonosi razvoju ovisnosti u pojedinca stvaranjem potrebe za kompulzivnom uporabom droga i odbijanjem ili negiranjem potrebe za liječenjem (Sell et al., 2000).



**Slika 3.** Rezultat oslikavanja mozga magnetskom rezonancijom. Žuta i crvena područja prikazuju mjesta smanjene gustoće sive tvari u frontalnom korteksu uzrokovana kroničnom uporabom metafetamina (Kim et al., 2006)



**Slika 4.** Rezultat oslikavanja mozga funkcionalnom magnetskom rezonancijom. Strelice pokazuju na prednji cingularni korteks koji je aktivan (žuto) u osobe ovisne o kokainu (lijevo) u odnosu na zdravog pojedinca (desno) (Wexler et al., 2001)



## 3.2 BIOKEMIJSKE PROMJENE

Biokemijske promjene podrazumijevaju promjene u metabolizmu i/ili funkciji neurotransmitera te pretjeranu ili smanjenu aktivnost pojedinih neurotransmitorskih ili hormonskih sustava. Ovaj rad fokusirat će se na glavne neurotransmitere i hormone na koje ovisnost utječe.

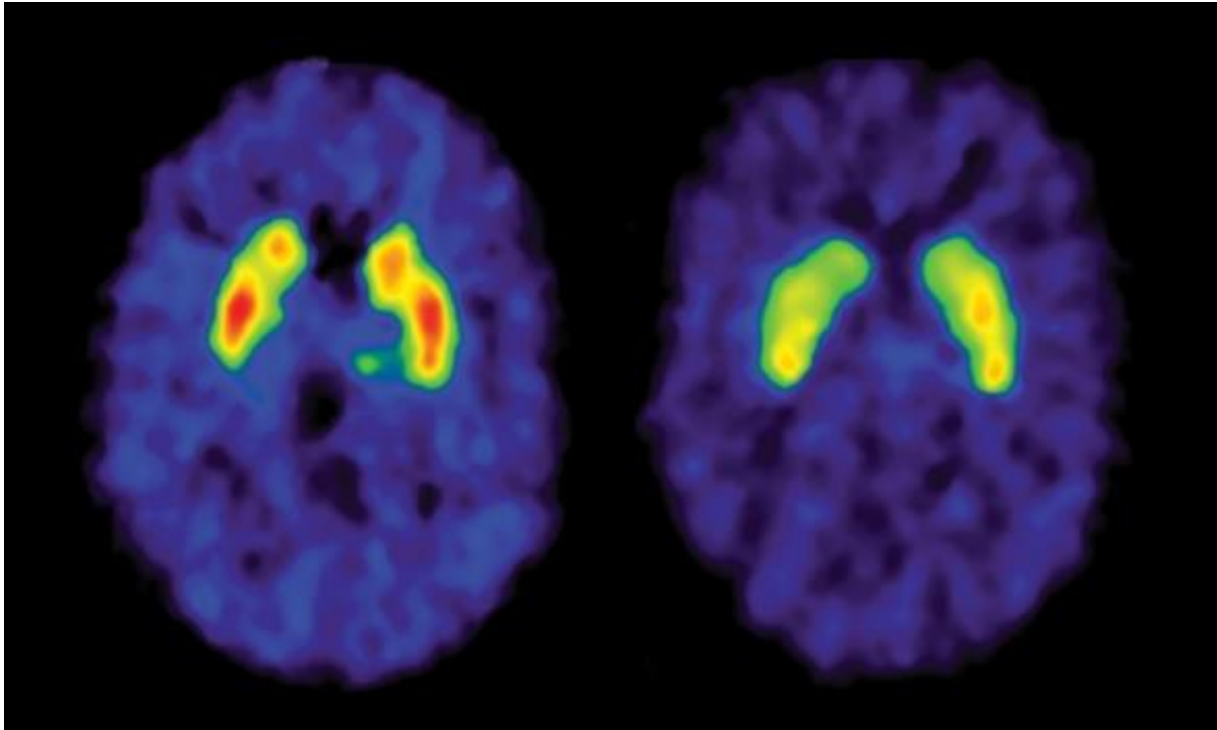
### 3.2.1. NEUROTRANSMITERI

#### **Dopamin (DA)**

Dopamin je glavni neurotransmiter vezan uz ovisnost. Njegova zadaća jest pobrinuti se da su potrebe i ciljevi pojedinca postignuti što radi stvarajući ravnotežu između osjećaja zadovoljstva i motivacije (Nestler, 2005). Dopamin se nalazi u takozvanim, dopaminergičnim neuronima. Oni proizvode molekule dopamina i otpuštaju ih u sinaptičku pukotinu gdje onda dolaze u kontakt sa receptorima na postsinaptičkoj membrani. Postoji 5 danas poznatih vrsta dopaminskih receptora, a svi su vezani uz G-protein (Goodman, 2008). D1 i D5 receptori potiču proizvodnju cikličkog adenozin monofosfata (cAMP), dok D2, D3 i D4 receptori inhibiraju tu proizvodnju. Uloge D1, D2 i D3 receptora prvenstveno se odnose na osjećaj motivacije i nagrade, dok su D4 i D5 više uključeni u inhibiciju tog ponašanja.

Administracijom droge u tijelo brzo dolazi do glavne fiziološke promjene – nakupljanja dopamina te do stvaranja osjećaja euforije. Amfetamin i kokain dovode do nakupljanja dopamina u izvanstaničnom prostoru tako da inhibiraju njegov povratak preko dopaminskog transportera (DAT) u dopaminergične neurone, što indirektno stimulira dopaminske D2 receptore i inhibira daljnje širenje akcijskog potencijala kroz neurone (Bonci et al., 2003). Isto tako, mnogobrojna istraživanja su dokazala da alkohol, kokain, heroin i metafetamin uzrokuju smanjene razine dopaminskih D2 receptora (prikazano na Slici 5). Kronična konzumacija metafetamina smanjuje dostupnost dopaminskog transportera i uzrokuje gubitak dopaminergičnih neurona, što rezultira slabijim sjećanjem i motoričkom funkcijom (Volkow et al., 2001). Takav disbalans u putu dopamina, posebice gubitak receptora, mogao bi objasniti potrebu pojedinaca za daljnjom konzumacijom droge, jer jedino na taj način mogu ponovo dobiti taj osjećaj zadovoljstva (koji svakodnevnih aktivnosti više ne izazivaju).





**Slika 5.** Rezultat PET skena koji pokazuje smanjenu dostupnost dopamin D2 receptora u strijatumu osobe ovisne o kokainu (desno) u odnosu na zdravu osobu (lijevo). Crvena boja pokazuje višu dostupnost receptora

### **Serotonin (5-HT)**

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) važan je u regulaciji raspoloženja, probave, ciklusa spavanja i libida. Droge povećavaju njegovu količinu u izvanstaničnom prostoru baš kao i kod dopamina, odnosno inhibiraju ponovni unos neurotransmitera u stanicu preko njegovog transportera (Bonci et al., 2003). Porast serotonina je bitan ne samo zato što on sam u kratkoročnom periodu povećava raspoloženje pojedinca već i zato što aktivacijski utječe na 5-HT<sub>1B</sub> receptore (Goodman, 2008). Ti receptori se nalaze na aksonima neurona koji sadrže gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA) u ventralnom tegmentalnom području i *nucleus accumbensu* te kada su aktivni, inhibiraju njeno otpuštanje iz neurona. Pošto je uloga gama-aminomaslačne kiseline u inhibiciji dopaminergičnih neurona, njena inhibicija stoga potencira dopaminske učinke droge.

## **Gama-aminomaslačna kiselina (GABA)**

Već ranije spomenuta gama-aminomaslačna kiselina ili GABA glavni je inhibitorni neurotransmiter središnjeg živčanog sustava. Smanjuje aktivnost neurona te potiče opuštanje i smirenost. Danas se zna za 3 vrste GABA receptora: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> i GABA<sub>C</sub>, od kojih su GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>C</sub> ionotropni (Goodman, 2008). Vezanje GABA molekule na te receptore dovodi do otvaranja kloridnih ionskih kanala što za svoj rezultat ima hiperpolarizaciju i inhibiciju neurona. Zajedno s veznim mjestom za molekulu GABA, GABA receptori na sebi sadrže i aktivna mjesta za vezanje benzodiazepina, barbiturata, etanola, pikrotoksina, neuroaktivnih steroida i anestetika.

Benzodiazepini su depresori koji imaju sedativni učinak na organizam, umanjuju osjećaj anksioznosti i grčenje mišića (npr. Xanax, Valium). Radi relativno lake dostupnosti (mogu se dobiti na recept) su danas najviše zloupotrebljavana skupina lijekova. Vežu se na GABA receptore i povećavaju afinitet molekule GABA za njezino vezno mjesto čime povećavaju njeno inhibitorno djelovanje na neurone (Lingford-Hughes & Nutt, 2003). Za razliku od većine ostalih adiktivnih supstanci, benzodiazepini ne utječu na put dopamina, odnosno ne povećavaju njegovo otpuštanje u izvanstanični prostor. Stoga je ovisnost o toj skupini lijekova utemeljena na izgradnji tolerancije na danu dozu i potrebom za većim količinama. Drugi depresor središnjeg živčanog sustava koji ima ekscitatorno djelovanje na GABA sustav jest gama-hidroksibutirat (GHB). Proizvodi se i endogeno u organizmu kao prekursor same gama-aminomaslačne kiseline, a sudjeluje u regulaciji GABA sustava preko GABA<sub>B</sub> receptora (Marinelli et al., 2020). Uz svoj sedativni učinak GHB stvara i osjećaj euforije. Danas se sve više koristi kao „rekreacijska droga“, pogotovo u klubovima, radi čega raste zabrinutost oko njezine sigurnosti. Sinergično djelovanje GHB i alkohola uvelike potencira njihove sedativne i opuštajuće učinke, što se nažalost danas u klubovima često iskorištava kako bi se žene učinilo ranjivima na seksualno zlostavljanje. GABA<sub>A</sub> receptori podliježu i kratkoročnim i dugoročnim učincima alkohola. Akutna konzumacija alkohola djeluje ekscitacijski na GABA sustav, dok je istraživanje na životinjama pokazalo da dugoročna konzumacija alkohola ima slabiji utjecaj na receptore te ih čini slabije efektivnim u regulaciji protoka iona i odgovoru na ostale podražaje (Davies, 2003). No učinci kronične konzumacije alkohola mogu se protezati i dalje od samog pojedinca. Fetalni alkoholni sindrom je poremećaj koji se javlja u djece čije su majke tijekom trudnoće konzumirale veće količine alkohola. Uzrokuje mentalnu retardaciju, fizičke abnormalnosti i probleme u ponašanju i razvoju (npr. hiperaktivno ponašanje i slabija

socijalizacija). Izloženost alkoholu tijekom trudnoće dovodi do pojačane aktivacije GABA<sub>A</sub> receptora i do apoptoze moždanih stanica kod djeteta. Odumiranje neurona u mozgu koji se tek razvija i formira može imati smrtonosne posljedice, a kod preživjelih se taj manjak neurona očituje u smanjenoj moždanoj masi i slabije razvijenom moždanom korom. Način na koji alkohol izaziva apoptozu stanica putem aktivacije GABA<sub>A</sub> receptora danas još nije razjašnjen no smatra se da ima veze sa pojačanim ulaskom kalcija u stanice.

### **Glutamat (Glu)**

Glutamat je, zajedno sa gama-aminomaslačnom kiselinom, najbrojniji neurotransmiter u mozgu. Njih dvoje djeluju antagonistički, odnosno glutamat djeluje ekscitatorno za razliku od GABA te tako održavaju homeostazu moždane aktivnosti. Dok depresori potiču aktivnost GABA i time smanjuju moždanu aktivnost, stimulansi potiču aktivnost glutamata, dovodeći mozak u pobuđeno stanje. Postoje 4 glavna tipa receptora za glutamat (Lingford-Hughes & Nutt, 2003): N-metil-D-aspartat (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat (AMPA), kainatni receptori (KAR) i metabotropni receptori (mGluRs).

Glutamat doprinosi regulaciji dopamina u *nucleus accumbensu*. Već prije spomenuta dugotrajna potencijacija, uzrokovana djelovanjem psihostimulansa, dovodi do povećanja broja AMPA i NMDA receptora na postsinaptičkim membranama dopaminergičnih neurona što uzrokuje povećano oslobađanje dopamina (Russo et al., 2010). Alkohol, s druge strane, blokira NMDA receptore i inhibira djelovanje glutamata. Kako bi nadomjestio gubitak djelovanja jednog od najvažnijih neurotransmitera, mozak povećava broj NMDA receptora. To povratno uravnotežuje djelovanje glutamata u prisustvu alkohola, no kada alkohol više nije prisutan višak NMDA receptora dovodi do pretjerane aktivnosti sustava. Kako su to ionotropni receptori s magnezijevim ionima kao blokatorima i djeluju tako da propuštaju kalcijeve ione u stanicu, dolazi do nakupljanja kalcija u stanicama i do manjka magnezija. Manjak magnezija uzrokuje konvulzije, a višak kalcija se smatra uzorkom stanične smrti i demencije (Nutt, 1999).

NMDA i AMPA glutamatni receptori su opsežno istraživani, no današnji fokus se uvelike stavlja na metabotropne receptore glutamata zbog njihovog sporijeg djelovanja (Cleva & Olive, 2012). Svrstani su u 3 kategorije: grupa 1 (mGlu1 i mGlu5), grupa 2 (mGlu2 i mGlu3) i grupa 3 (mGlu4, mGlu6, mGlu7, i mGlu8), od kojih je najistraženiji mGlu5. Chiamulera i sur. (2001) su u svom istraživanju pokazali da miševi bez mGlu5 receptora samostalno ne uzimaju kokain i ne pokazuju

povećanu lokomotornu aktivnost iako kokain i dalje uzrokuje povećanje razine dopamina u *nucleus accumbensu*. Nedostatak tog receptora (bilo genetski ili inaktivacijom pomoću lijekova) smanjuje i samostalno administriranje drugih droga: nikotina, heroina, ketamina, metafetamina i alkohola (Cleva & Olive, 2012). Jedno zanimljivo istraživanje dalo je uvid u vezu između virusa humane imunodeficijencije (HIV), koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije ili AIDS, s kroničnom konzumacijom marihuane (Chang et al., 2006). Oni oboje zasebno snižavaju razinu glutamata, no zajedno umanjuju taj gubitak.

### **Endokanabinoidni i kanabinoidni sustav**

Kanabinoidi su prirodni aktivni sastojci konoplje, a utječu na endokanabinoidni sustav (Remington & Allen, 2013). Najpoznatiji su psihoaktivni tetrahidrokanabinol (THC) i ne psihoaktivni kanabidiol (CBD). Endokanabinoidni sustav u organizmu prirodno stvara endokanabinoide, odnosno endogene kanabinoide, molekule slične kanabinoidima iz konoplje. Taj sustav je preko svojih receptora u suradnji sa živčanim i imunološkim sustavom, a igra važnu ulogu u zaštiti neurona, staničnoj smrti, upalama i osjećaju boli. Glavni endokanabinoidi su 2-arahidonoilglicerol (2-AG) i N-arahidonoiletanolamin (anandamid). Djeluju kao retrogradni neurotransmiteri što znači da ih ispuštaju postsinaptički neuroni te da oni djeluju na presinaptičke neurone i inhibiraju daljnje otpuštanje neurotransmitera (Goodman, 2008). Poznata su dva receptora za kanabinoide: kanabinoid-tip 1 (CB1) i kanabinoid-tip 2 (CB2) receptori. CB2 se protežu kroz imunološki i crijevni živčani sustav, uključujući glija stanice središnjeg živčanog sustava, dok su CB1 lokalizirani na središnji živčani sustav i nalaze se na presinaptičkim neuronima.

Ovisnost o marihuani bazirana je na utjecaju koji THC ima na organizam. On aktivira CB1 receptore i povećava razinu kanabinoida u organizmu. Time se dodatno aktivira endokanabinodini sustav čime se povećava razina dopamina (Bloomfield et al., 2016). Nedostatak CB1 receptora u miševa je, u zasebnim uvjetima pod utjecajem morfija, etanola, nikotina i kokaina, smanjio oslobađanje dopamina u *nucleus accumbensu*, iako ti dopaminergični neuroni ne posjeduju ove receptore. Međutim, CB1 receptori se, u normalnom stanju, nalaze na presinaptičkim krajevima GABAergičnih neurona u ventralnom tegmentalnom području. U prisustvu CB1 receptora, dopaminergični neuroni u ventralnom tegmentalnom području bi otpustili endokanabinoide koji bi se onda vezali na te receptore i inhibirali oslobađanje GABA iz neurona čime bi se povećalo

oslobađanje dopamina. Nedostatak tih receptora dovodi do većeg oslobađanja GABA molekula i do veće inhibicije dopaminergičnih neurona (Goodman, 2008).

### **Opioidni sustav**

Opioidni sustav sudjeluje u regulaciji osjećaja boli i nagrade (važne komponente u nastanku ovisnosti) proizvodnjom endogenih opioida. Interakcije se odvijaju preko tri receptora tog sustava: mu, kappa i delta (Lingford-Hughes & Nutt, 2003). Vezanjem na svoje receptore, opiodi uzrokuju smanjenu neuronsku aktivnost specifičnih područja u mozgu što ublažava osjećaj boli i stvara osjećaj zadovoljstva i euforije. Posljednja stavka vezana je uz djelovanje opioida na GABAergične neurone koja uzrokuje inhibiciju oslobađanja GABA i posljedično veće oslobađanje dopamina (Bonci et al., 2003).

Mu receptor se smatra najvažnijim u kontekstu ovisnosti jer na sebe, uz endogene opioide, može vezati i egzogene, kao što su morfij, heroin, fentanil ili oksikodon. Konzumacija tih opioida uvelike povećava aktivnost receptora, a konzumacija drugih droga, poput kokaina, uzorkuje smanjenje u količini endogenih opioida (Goodman, 2008). Zubieta i sur. (1996) su u svom istraživanju na osobama ovisnim o kokainu koji su se podvrgnuli kliničkom odvikavanju, pratili simptome apstinencije i promjene u broju mu receptora. Rezultati istraživanja su pokazali da kokain smanjuje količinu endogenih opioida što mozak pokušava nadomjestiti stvaranjem većeg broja mu receptora i/ili povećanjem afiniteta receptora za opioide. Kappa i delta receptori nisu toliko istraženi. Poznato je da kappa receptori, koji vežu dinorfin, za razliku od mu receptora, smanjuju učinke dopamina u *nucleus accumbensu* kao i njegovo oslobađanje iz dopaminergičnih neurona djelujući ekscitatorno na GABAergične neurone (Tejeda & Bonci, 2019).

### 3.2.2. HORMONI

Hormoni su tvari koje djeluju kao "glasnici" i u tijelu prenose poruke od jedne stanice do druge ili od sustava do sustava posebnim oblikom kemijskog djelovanja. Važno je napomenuti kako je većina trenutnih istraživanja koja proučava utjecaj i promjenu aktivnosti hormona prilikom ovisnosti rađena na životinjskim modelima, dok je istraživanja na ljudima vrlo malo. Glavni hormonski sustavi i hormoni na koje ovisnost utječe su oksitocin, os hipofiza-hipotalamus-nadbubrežna žlijezda, spolni hormoni i hormoni štitnjače.

#### **Oksitocin i os hipofiza-hipotalamus-nadbubrežna žlijezda (HPA)**

Oksitocin je hormon koji se luči iz neurohipofize, a nastaje u hipotalamusu. Pomaže u istiskivanju mlijeka tijekom dojenja i pojačava kontrakcije maternice čime se olakšava rađanje djeteta, no također regulira ponašanje u socijalnim interakcijama. Na modelima laboratorijskih štakora, pokazano je da kokain, morfij i alkohol zasebno smanjuju razine oksitocina u hipotalamusu i hipokampusu (King et al., 2020). Oksitocin također utječe na rad osi hipofiza-hipotalamus-nadbubrežna žlijezda (eng. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA). HPA je veza između središnjeg živčanog sustava i endokrinog sustava, a važna je u regulaciji hormona kao odgovor na stres. Stimulansi poput droge ili alkohola imaju snažan utjecaj na HPA i potiču oslobađanje hormona stresa poput kortizola, adrenalina i noradrenalina. Lee i sur. (2004) su na štakorima pokazali da akutna administracija alkohola skoro odmah aktivira HPA os i uzrokuje oslobađanje hormona stresa. S druge strane, kronična administracija alkohola dovodi do razvitka tolerancije HPA osi što može dovesti do pojave recidiva ili pojačane žudnje. Oksitocin smanjuje aktivnost HPA osi u normalnim uvjetima i u uvjetima povišenog stresa ili jakog podražaja što ga čini važnom komponentom stanja izazvanih ovisnošću i potencijalnom terapijom u liječenju ovisnosti (Famitafreshi & Karimian, 2021). Osjetljivost na stres utječe na aktivnost HPA osi. Stresom uzrokovana povećana aktivnost HPA osi, zajedno sa stres-induciranom žudnjom smatra se temeljem ovisnosti o kokainu (Quinones-Jenab & Jenab, 2012).

## **Spolni hormoni**

Žene su sklonije jačim reakcijama na stres što u kontekstu ovisnosti povećava stopu konzumacije droga i otežava prestanak korištenja supstanci. Poznato je da žene snažnije reagiraju na posljedice konzumacije kokaina i brže razvijaju ovisnost u odnosu na muškarce, što je posljedica drugačije genetičke garniture i spolnih hormona, primarno estrogena (Becker & Hu, 2008). Progesteron i testosteron i estrogeni su ključni spolni hormoni u reprodukciji i spolnom razvoju i regulaciji kolesterola, no imaju drugačije učinke na razvoj ovisnosti. Estrogeni pojačavaju djelovanje kokaina, dok progesteron djeluje inhibitorno. Progesteron inhibira i samo djelovanje estrogena te smanjuje potrebu za ponovnom konzumacijom droge.

## **Hormoni štitnjače**

Hipotalamus luči tirotropin-oslobađajući hormon (TRH) koji potiče oslobađanje tireotropina (TSH) u hipofizi. On šalje signale u štitnjaču i regulira oslobađanje hormona štitnjače, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Štitnjača ih luči u krv i preko njih regulira rad srca, mišića i probave, razvoj mozga i održavanje kostiju. Alkohol uvelike utječe na rad štitnjače. Osobe ovisne o alkoholu nerijetko imaju problema sa pravilnom funkcijom štitnjače vezanom za pojavu hipotireoze. Hipotireoza doprinosi razvoju depresije i kognitivnih poremećaja i naglih promjena raspoloženja, što povećava rizik recidiva (Hermann et al., 2002). U razdoblju rane apstinencije od alkohola dolazi do smanjenja količine tiroksina i trijodtironina, a velika većina ovisnika pokazala je slabije oslobađanje TSH na TRH testu (metoda kojom se ispituje kako štitnjača reagira na administraciju TRH). Smatra se da je smanjena razina hormona štitnjače uzrokovana direktnim djelovanjem alkohola i pojačanom aktivacijom HPA osi. Njena pojačana aktivacija uzrokuje veće oslobađanje TRH što dovodi do zasićenja njegovih receptora i slabijeg odgovora TSH.

### 3.3 GENETIČKE PROMJENE

Genetičke promjene podrazumijevaju promjene u ekspresiji gena, nedostatku gena i genske polimorfizme vezane uz ovisnost. Praćenje tih promjena nije važno samo radi boljeg razumijevanja ovisnosti već i kako bi se mogao odrediti rizik koji pojedinac posjeduje za razvitak ovisnosti te pronaći najbolji pristup terapiji tijekom odvikavanja.

#### **Nedostatak ili promjena ekspresije gena**

Istraživanja na animalnim modelima su pokazala pozadinsku važnost gena u kontroliranju nastanka ovisnosti. Geni su sljedovi nukleotida koji kodiraju informaciju za proteine procesima transkripcije i translacije. Nedostatak određenog gena znači da neće doći ni do sinteze proteina kojeg on kodira, što se odnosi i na receptore raznih neurotransmitera. Miševi kojima nedostaje gen za metabotropni glutamatni receptor (mGlu5) samostalno ne uzimaju kokain i ne pokazuju povećanu lokomotornu aktivnost usprkos njegovom djelovanju (Cleva & Olive, 2012). Isto istraživanje ponovljeno je sa nikotinom, heroinom, metafetaminom i alkoholom te pokazalo iste rezultate. Uklanjanje gena za mu opioidni receptor, jedini receptor na kojeg se morfij može vezati, u miševa je pokazalo da morfij ne uzrokuje osjećaj zadovoljstva niti pokazuje djelovanje njegovih ostalih učinaka (Le Merrer et al., 2009). Nedostatak gena za CB1 kanabinoidni receptor je u miševa također uzrokovao smanjeno djelovanje droga (morfij, etanol, nikotin i kokain) te smanjeno oslobađanje dopamina u *nucleus accumbensu* (Goodman, 2008).

Već je ranije poznato da ovisnici o alkoholu, kokainu, heroinu i metafetaminu imaju snižene razine dopaminskih receptora. To bi moglo značiti da ljudi koji, zbog slabije ekspresije gena, imaju manji broj tih receptora imaju veću vjerojatnost za konzumacijom droge ili razvojem ovisnosti. Zbog manjeg broja receptora ti ljudi dobivaju manje zadovoljstva iz svakodnevnih aktivnosti pa postoji veća šansa da će ponovno htjeti konzumirati drogu kako bi izazvali nagli porast dopamina i osjećaj euforije (Fowler et al., 2007).



## Genski polimorfizmi

Genski polimorfizmi opisuju prisutnost najmanje dva alela na jednom genskom lokusu čija je učestalost u populaciji najmanje 1%, što za posljedicu ima pojavu nekoliko različitih fenotipova. Polimorfizmi omogućuju genetičke varijacije i adaptacije gena kao prilagodbu na okolišne uvjete. Polimorfizam se također može odnositi i na samo jedan nukleotid, koji onda nastaje njegovom zamjenom, umetanjem ili brisanjem.

Protein-tirozin-fosfataza (PTP) je velika porodica enzima koji služe kao važne komponente u provođenju signala, adheziji stanica i rastu i diferencijaciji neurona. Receptori protein-tirozin-fosfataza tipa beta (PTPRB) su izrazito polimorfni te se smatra da su neki njihovi oblici povezani s osjetljivošću i podložnosti pojedinca ka razvitku ovisnosti. Ishiguro i sur. (2008) su proučavanjem ljudskog kromosoma 12 otkrili da je polimorfizam Ser127Gly u PTPRB povezan s većom osjetljivošću za razvoj ovisnosti. Iako učinci tog polimorfizma na regulaciju PTPRB još nisu razjašnjeni, to istraživanje je pokazalo da je gen *PTPRB* važan u razumijevanju rizika u nastanku ovisnosti i zaslužuje veću pažnju znanstvenika.

Drugi polimorfizam odnosi se na gen koji kodira za ekspresiju serotoninskog transportera (5-HTT), proteina zaduženog za recikliranje serotonina. Tu najveću ulogu igra promotorska regija, odnosno 5-HTT-vezana polimorfna regija (5-HTTLPR) gena *SLC6A4* (Hariri et al., 2002). Osobe sa jednom ili dvije kopije kratkog alela za spomenutu promotorsku regiju, pokazuju veću aktivnost amigdale, što izaziva osjećaj tjeskobe. Ta genetska varijacija povećava osjetljivost organizma na stresne podražaje radi čega se pretpostavlja da onda povećava i osjetljivost organizma na razvoj ovisnosti.

Polimorfizmi, uključujući polimorfizme pojedinačnih nukleotida, su otkriveni i u genima zaduženih za ekspresiju opioidnih receptora. U istraživanju provedenom na Arapima iz Jordana spoznato je da alel rs1799971, gena *OPRM1*, predstavlja rizik za razvitak ovisnosti (AL-Eitan et al., 2021). Taj alel dovodi do eliminacije N-glikozilacijskog mjesta u proteinu što uzrokuje promijenjenu aktivnost opioidnih receptora. Takva promijenjena aktivnost uzrokuje slabiji odgovor organizma na djelovanje anestetika što osobu može navesti na veću konzumaciju droge kako bi se postigao željeni učinak.

### 3.4 EPIGENETIČKE PROMJENE

Epigenetika jest pojam koji opisuje nasljedne promjene u ekspresiji gena koje nisu uzrokovane promjenama u sekvenci DNA već na ekspresiju gena utječu pomoću „vanjskih“ procesa, kao što su metilacija DNA, različite modifikacije histona (acetilacija, metilacija, fosforilacija) i procesi posredovani djelovanjem nekodirajućih RNA kao što su mikroRNA ili duga nekodirajuća RNA (Waterland, 2006, Gibney & Nolan, 2010). Ti su mehanizmi aktivni tijekom cijeloga života i imaju važnu ulogu u odgovoru organizma na izloženost raznim vanjskim okolišnim čimbenicima, no upravo radi toga njihovo djelovanje može biti inducirano i/ili modificirano kao odgovor na okolišni podražaj. Okolišni faktori, poput konzumacije droge ili alkohola i stresa uzrokuju dugotrajne promjene u regulaciji ekspresije gena, gdje je jedan od najistaknutijih procesa metilacija DNA. Gatta et al. (2021) su proveli istraživanje u kojem su analizirali promjene u metilaciji gena vezane s prilagodbom na stres. Stres je u njihovom slučaju predstavljala kronična konzumacija alkohola. Najviše su se fokusirali na promjene u metilaciji gena *NR3C1*, koji kodiraju za glukokortikoidne receptore. Glukokortikoidi su vrsta kortikosteroida (hormona nadbubrežne žlijezde) i važni su jer imaju protuupalni i protualergijski učinak te posebice zato što ublažavaju posljedice fizičkog i psihološkog stresa. Glavni predstavnik im je kortizol. Kronična konzumacija alkohola uvelike je povećala metilaciju gena *NR3C1* što se povezuje sa smanjenom transkripcijom i manjom razinom proteina u prefrontalnom korteksu, amigdali i hipokampusu.

Alkohol i droge dovode do aktivacije ili inhibicije transkripcijskih faktora preko epigenetičkih promjena (Nestler & Lüscher, 2019). To je skupina proteina koja kontrolira stopu transkripcije vezujući se na specifična mjesta na DNA, gdje potiču ili potiskuju ekspresiju određenih gena. Kokain utječe na mnoštvo transkripcijskih faktora, no najveći i najdugotrajniji učinak ima na  $\Delta$ FosB (Nestler, 2005).  $\Delta$ FosB se normalno nalazi u malim količinama samo u *nucleus accumbensu*. Kronična konzumacija kokaina ne samo da snažno djeluje na povećanje broja tog faktora već i njegovu sintezu u amigdali i frontalnom korteksu (Nestler et al., 2001). Mehanizam kojim kokain dovodi do aktivacije  $\Delta$ FosB danas još nije razjašnjen.  $\Delta$ FosB se smatra odgovornim u prelasku iz zlouporabe droga u ovisnost. Naime, molekula  $\Delta$ FosB je aktivna u organizmu 6 do 8 tjedana prije raspada što znači da svaka novo unesena doza kokaina nadodaje već visokoj količini tog faktora. Drugi razlog je u vrsti ponašanja koje izaziva. U miševa, povišena razina  $\Delta$ FosB odgovara ponašanju koje ljudi prikazuju u ovisnosti: veća osjetljivost na drogu (potrebna je manja doza kokaina), češća samostalna konzumacija droge i veća žudnja i potreba za drogom. Suprotno

tome, inhibicija i sprječavanje nakupljanja  $\Delta$ FosB umanjuje ta ponašanja. Posljednji razlog je u samoj ulozi  $\Delta$ FosB kao transkripcijskog faktora. Pod djelovanjem kokaina,  $\Delta$ FosB uzrokuje više od 25% svih promjena u ekspresiji gena u *nucleus accumbensu*. Promjene koje uzrokuje su dugotrajne ili trajne, a neke od njih uključuju promjene u strukturi stanice i pojačanu ekspresiju gena za ciklin-ovisnu kinazu-5 (CDK5) koja stimulira rast i diobu stanica.

Takve promjene na razini transkripcije osnova su dugotrajnog ponašanja kakvo definira ovisnost te razlog kako se u pojedinaca tijekom razvoja može smanjiti ili povećati rizik od ovisnosti kasnije u životu. Istraživanja su dokazala kako stres tijekom adolescencije povećava rizik od ovisnosti te da izloženost drogama u maternici povećava rizik od ovisnosti u adolescentnoj i odrasloj dobi (Andersen & Teicher, 2009, Malanga & Kosofsky, 2003). Budući da takve promjene u transkripciji gena mogu trajati godinama, opisan model također objašnjava kako se recidiv može dogoditi unatoč dugotrajnoj apstinenciji (Robison & Nestler, 2011).

## 4. LIJEČENJE I TERAPIJE

Danas postoji velik broj radova s primjerima mogućih terapija i načina liječenja ovisnosti. Terapije nisu sveopće primjenjive radi razlike koje mogu imati od pojedinca do pojedinca, a najčešći pristup liječenju je pomoću lijekova, kao što je opijati metadon, koji umanjuju simptome apstinencije. Uz svoje prednosti u liječenju, metadon pokazuje i popriličan broj negativnih učinka, posebice na hormonski sustav. Neki od njih su hipogonadizam, seksualna disfunkcija, snižene razine testosterona, hiperprolaktinemija, hiperkalcemija te umanjeno lučenje hormona štitnjače i TSH (Famitafreshi & Karimian, 2021). Radi toga se danas sve više pažnje posvećuje alternativnim lijekovima i pristupima u terapiji koji bi učinkovito umanjili simptome apstinencije i vjerojatnost pojave recidiva bez stvaranja negativnih učinaka.

Jedan od češće spomenutih pristupa opisuje uporabu NMDA-antagonista, tvari koji inhibiraju djelovanje NMDA receptora i paralelno s time i djelovanje glutamata. NMDA-antagonisti dokazano inhibiraju senzitivizaciju na psihostimulanse poput kokaina i metafetamina (Lingford-Hughes & Nutt, 2003). Senzitivizacija je proces u kojem opetovano stvaranje podražaja rezultira progresivnim pojačavanjem odgovora. Akamprozat, jedan od NMDA-antagonista, se pokazao vrlo djelotvornim u održavanju apstinencije i ublažavanju njenih simptoma kod ovisnosti o alkoholu. Snižava razine glutamata i potencijalno posjeduje zaštitničko djelovanje na živčani sustav, makar se taj posljednji aspekt mora dodatno istražiti. Receptori glutamata iz grupe 2, mGlu2 i mGlu3, djeluju inhibicijski na otpuštanje glutamata radi čega se agonisti mGlu2 i mGlu3 smatraju potencijalom terapijom u liječenju ovisnosti (Cleva & Olive, 2012). Agonisti su tvari koje se mogu vezati na specifične receptore i prouzročiti njihovu aktivaciju. Primjeri takvih agonista za navedene receptore su LY379268 i LY404039, koji smanjuju potrebu i osjećaj žudnje za ponovnom konzumacijom kokaina, nikotina i alkohola. Međutim, pokazalo se da veće doze LY379268 smanjuju spontanu lokomotornu aktivnost. Stoga bi pozitivne alosteričke modulacije tih receptora mogle predstavljati novi način za smanjenjem potrebe za ponovnom konzumacijom droge, bez negativnih učinaka na motoriku.

Novi način kojim bi se ovisnicima moglo pomoći predstavlja i SYN119, koji je danas još u fazi testiranja na životinjama, no trenutna istraživanja daju obećavajuće rezultate (Ramirez & Arbuckle, 2016). SYN119 je sintetički agonist mGlu1, koji je na životinjskim modelima (Loweth et al., 2014)

pokazao da umanjuje osjećaj žudnje i inhibira prijenos informacija putem sinapsi u nucleus accumbensu na način da blokira aktivnost AMPA receptora propusnih za kalcij. Ta otkrića naglašavaju mogućnost korištenja dugotrajne potencijacije i dugotrajne depresije sinapsa kao potencijalne mete za nove terapije u liječenju ovisnosti, iako tome treba pristupiti s oprezom jer su ti mehanizmi temelji učenja i ponašanja. Razvijen je i antagonist kanabinoidnog receptora CB1, SR141716A, koji inhibira fiziološke učinke marihuane sličnim načinom djelovanja koji ima i lijek naltrekson. Naltrekson je opioidni antagonist koji se danas koristi u liječenju ovisnosti o alkoholu i opijatima te se stoga smatra da će se SR141716A isto tako moći koristiti za liječenje ovisnosti o marihuani i heroinu (Huestis et al., 2001).

Novitet u liječenju ovisnosti je i uvođenje oksitocina u terapiju. Oksitocin blokira djelovanje alkohola na GABAergične neurone te tako smanjuje potrebu za konzumacijom, žudnjom i pojavom recidiva (King et al., 2020). Naposljetku bi trebalo spomenuti kako se fMRI tehnike snimanja mogu koristiti za predviđanje dolaska do recidiva i odgovora na terapiju, no takvih je istraživanja vrlo malo. To područje, s obzirom na današnju kvalitetu i razvijenost metoda, zahtjeva veći fokus.

## 5. ZAKLJUČAK

Ovisnost je vrlo kompleksan kronični poremećaj recidiva, karakteriziran kompulzivnim traženjem i uzimanjem opojnog sredstva, gubitkom kontrole pri ograničavanju uzimanja i pogoršanjem emocionalnog stanja kada je pristup tom sredstvu oduzet. Usprkos činjenici da svi mehanizmi ovisnosti nisu u potpunosti istraženi, ovaj rad, koji se oslanja na neka u nizu provedenih istraživanja, opisuje znatne i uzbunjujuće strukturne, biokemijske, genetičke i epigenetičke promjene koje izaziva ovisnost te njihov poguban utjecaj na živčani sustav čovjeka. Strukturne promjene očituju se u značajnim promjenama broja i/ili strukture neurona i njihove sinaptičke aktivnosti u pojedinim moždanim regijama, kao i promjenama aktivnosti pojedinih regija u mozgu. Najčešće su vezane uz smanjenje kortikalnih, a povećanje subkortikalnih moždanih regija (kada su u pitanju psihostimulansi). Više pažnje bi se trebalo posvetiti daljnjim istraživanjima pomoću tehnika snimanja mozga i razvoju novih metoda koje bi bile u stanju dati nove uvide u ovom polju. Nešto bolje istražene biokemijske promjene ukazuju na promjene u aktivnosti i mehanizmima međudjelovanja neurotransmiterskih i/ili hormonskih sustava koji utječu na nastanak i jačanje osjećaja ovisnosti. Napretkom i dostupnošću modernih tehnologija, posljednjih tridesetak godina fokus istraživanja mehanizama ovisnosti usmjeren je i na genetičke i epigenetičke promjene. Već postojeća saznanja ukazuju na obećavajući potencijal novih metoda sprječavanja i liječenja ovisnosti. Potrebna su dodatna istraživanja za pronalazak i potvrdu temeljnih mehanizama, kao i mogućnosti primjene stečenih saznanja u svrhu poboljšanja liječenja i terapije ovisnika te ono najvažnije, prevencije nastanka ovisnosti.

## 6. LITERATURA

- AL-Eitan, L. N., Rababa'h, D. M., & Alghamdi, M. A. (2021). Genetic susceptibility of opioid receptor genes polymorphism to drug addiction: A candidate-gene association study. *BMC Psychiatry*, *21*(1), 5
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2009). Desperately driven and no brakes: developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*(4), 516–524
- Becker, J. B., & Hu, M. (2008). Sex differences in drug abuse. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*(1), 36–47
- Bloomfield, M. A. P., Ashok, A. H., Volkow, N. D., & Howes, O. D. (2016). The effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*, *539*(7629), 369–377
- Bonci, A., Bernardi, G., Grillner, P., & Mercuri, N. B. (2003). The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction?. *Trends in pharmacological sciences*, *24*(4), 172–177
- Brown, G. G., Jacobus, J., & McKenna, B. (2016). Structural imaging for addiction medicine: From neurostructure to neuroplasticity. *Progress in Brain Research* *224*, 105–127
- Chang, L., Cloak, C., Yakupov, R., & Ernst, T. (2006). Combined and Independent Effects of Chronic Marijuana Use and HIV on Brain Metabolites. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *1*(1), 65–76
- Chiamulera, C., Epping-Jordan, M. P., Zocchi, A., Marcon, C., Cottiny, C., Tacconi, S., Corsi, M., Orzi, F., & Conquet, F. (2001). Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nature Neuroscience*, *4*(9), 873–874
- Cleva, R. M., & Olive, M. F. (2012). Metabotropic glutamate receptors and drug addiction. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, *1*(3), 281–295
- Davies, M. (2003). The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *28*(4), 263–274
- Famitafreshi, H., & Karimian, M. (2021). Hormones can influence drug addiction-A narrative review. *BioMedicine*, *11*(2), 5–10

- Fowler, J. S., Volkow, N. D., Kassed, C. A., & Chang, L. (2007). Imaging the addicted human brain. *Science & Practice Perspectives*, 3(2), 4–16
- Gatta, E., Grayson, D. R., Auta, J., Saudagar, V., Dong, E., Chen, Y., Krishnan, H. R., Drnevich, J., Pandey, S. C., & Guidotti, A. (2021). Genome-wide methylation in alcohol use disorder subjects: implications for an epigenetic regulation of the cortico-limbic glucocorticoid receptors (NR3C1). *Molecular Psychiatry*, 26(3), 1029–1041
- Gibney, E. R., & Nolan, C. M. (2010). Epigenetics and gene expression. *Heredity*, 105(1), 4–13
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(11), 652–669
- Goodman, A. (2008). Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 266–322
- Gur, R. E., Maany, V., Mozley, P. D., Swanson, C., Bilker, W., & Gur, R. C. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 155(12), 1711–1717
- Hanlon, C., & Canterberry. (2012). The use of brain imaging to elucidate neural circuit changes in cocaine addiction. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 115
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297(5580), 400–403
- Herman, M. A., & Roberto, M. (2015). The addicted brain: understanding the neurophysiological mechanisms of addictive disorders. *Frontiers in integrative neuroscience*, 9, 18
- Hermann, D., Heinz, A., & Mann, K. (2002). Dysregulation of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in alcoholism. *Addiction*, 97(11), 1369–1381
- Huestis, M. A., Gorelick, D. A., Heishman, S. J., Preston, K. L., Nelson, R. A., Moolchan, E. T., & Frank, R. A. (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry*, 58(4), 322–328
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews*, 56(1), 27–78



- Ishiguro, H., Gong, J.-P., Hall, F. S., Arinami, T., & Uhl, G. R. (2008). Association of PTPRB gene polymorphism with drug addiction. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *147B*(7), 1167–1172
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Gottschalk, C., Kosten, T. R., & Krystal, J. H. (2001). Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *The American journal of psychiatry*, *158*(3), 486–489
- Kim, S. J., Lyoo, I. K., Hwang, J., Chung, A., Hoon Sung, Y., Kim, J., Kwon, D.-H., Chang, K. H., & Renshaw, P. F. (2006). Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *9*(2), 221–228
- King, C. E., Gano, A., & Becker, H. C. (2020). The role of oxytocin in alcohol and drug abuse. *Brain Research*, *1736*, 146761
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 217–238
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet. Psychiatry*, *3*(8), 760–773
- le Merrer, J., Becker, J. A. J., Befort, K., & Kieffer, B. L. (2009). Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiological Reviews*, *89*(4), 1379–1412
- Lee, S., Selvage, D., Hansen, K., & Rivier, C. (2004). Site of action of acute alcohol administration in stimulating the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis: comparison between the effect of systemic and intracerebroventricular injection of this drug on pituitary and hypothalamic responses. *Endocrinology*, *145*(10), 4470–4479
- Lingford-Hughes, A., & Nutt, D. (2003). Neurobiology of addiction and implications for treatment. *British Journal of Psychiatry*, *182*(2), 97–100
- Loweth, J. A., Scheyer, A. F., Milovanovic, M., LaCrosse, A. L., Flores-Barrera, E., Werner, C. T., Li, X., Ford, K. A., Le, T., Olive, M. F., Szumlinski, K. K., Tseng, K. Y., & Wolf, M. E. (2014). Synaptic depression via mGluR1 positive allosteric modulation suppresses cue-induced cocaine craving. *Nature Neuroscience*, *17*(1), 73–80

- Malanga, C. J., & Kosofsky, B. E. (2003). Does drug abuse beget drug abuse? Behavioral analysis of addiction liability in animal models of prenatal drug exposure. *Brain Research. Developmental Brain Research*, *147*(1–2), 47–57
- Marinelli, E., Beck, R., Malvasi, A., Lo Faro, A. F., & Zaami, S. (2020). Gamma-hydroxybutyrate abuse: pharmacology and poisoning and withdrawal management. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, *71*(1), 19–26
- Nestler, E. J. (2005). The neurobiology of cocaine addiction. *Science & Practice Perspectives*, *3*(1), 4–10
- Nestler, E. J., Barrot, M., & Self, D. W. (2001). DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(20), 11042–11046
- Nestler, E. J., & Lüscher, C. (2019). The Molecular Basis of Drug Addiction: Linking Epigenetic to Synaptic and Circuit Mechanisms. *Neuron*, *102*(1), 48–59
- Nutt, D. (1999). Alcohol and the brain. Pharmacological insights for psychiatrists. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *175*, 114–119
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Shear, P. K., Rosenbloom, M. J., & Lim, K. O. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, *19*(5), 1177–1191
- Quinones-Jenab, V., & Jenab, S. (2012). Influence of sex differences and gonadal hormones on cocaine addiction. *ILAR Journal*, *53*(1), 14–22
- Ramirez, A., & Arbuckle, M. R. (2016). Synaptic Plasticity: The Role of Learning and Unlearning in Addiction and Beyond. *Biological psychiatry*, *80*(9), e73–e75
- Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, *12*(11), 623–637
- Russo, S. J., Dietz, D. M., Dumitriu, D., Morrison, J. H., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2010). The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends in neurosciences*, *33*(6), 267–276

Scheyer, A. F., Loweth, J. A., Christian, D. T., Uejima, J., Rabei, R., Le, T., Dolubizno, H., Stefanik, M. T., Murray, C. H., Sakas, C., & Wolf, M. E. (2016). AMPA Receptor Plasticity in Accumbens Core Contributes to Incubation of Methamphetamine Craving. *Biological Psychiatry*, *80*(9), 661–670

Sell, L. A., Morris, J. S., Bearn, J., Frackowiak, R. S., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug and alcohol dependence*, *60*(2), 207–216

Supek, S. (2006). Metode za funkcionalno oslikavanje mozga čine um vidljivim. Mozak i um - trajni izazov čovjeku. Zagreb. Institut društvenih znanosti Ivo Pilar

Tejeda, H. A., & Bonci, A. (2019). Dynorphin/kappa-opioid receptor control of dopamine dynamics: Implications for negative affective states and psychiatric disorders. *Brain Research*, *1713*, 91–101

Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Ding, Y. S., Sedler, M., Logan, J., Franceschi, D., Gatley, J., Hitzemann, R., Gifford, A., Wong, C., & Pappas, N. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(12), 2015–2021

Remington J. P., Allen L.V. (2013). Remington : the science and practice of pharmacy. London. Pharmaceutical Press

Waterland, R. A. (2006). Epigenetic mechanisms and gastrointestinal development. *The Journal of Pediatrics*, *149*(5 Suppl), S137-42

Wexler, B. E., Gottschalk, C. H., Fulbright, R. K., Prohovnik, I., Lacadie, C. M., Rounsaville, B. J., & Gore, J. C. (2001). Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *The American journal of psychiatry*, *158*(1), 86–95

Zubieta, J. K., Gorelick, D. A., Stauffer, R., Ravert, H. T., Dannals, R. F., & Frost, J. J. (1996). Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nature Medicine*, *2*(11), 1225–1229

Američka Psihijatrijska Udruga (2014). Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje, DSM-5. Jasrebarsko. Naklada Slap

UNODC (2023). UNODC World Drug Report 2023 warns of converging crises as illicit drug markets continue to expand. <https://www.unodc.org/unodc/en/press/releases/2023/June/unodc-world-drug-report-2023-warns-of-converging-crises-as-illicit-drug-markets-continue-to-expand.html> (pristupljeno 20.08.2024.)

World Health Organization (2024). Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. <https://www.who.int/news/item/25-06-2024-over-3-million-annual-deaths-due-to-alcohol-and-drug-use-majority-among-men#:~:text=%C2%A9-.Over%203%20million%20annual%20deaths%20due%20to,drug%20use%2C%20majority%20among%20men&text=A%20new%20report%20from%20the,deaths%20to%20psychoactive%20drug%20use>. (pristupljeno 20.08.2024.)

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 03.03.2002. godine u Čakovcu. Pohađala sam Prvu osnovnu školu Čakovec te svoje obrazovanje nastavila u gimnazijskom smjeru Srednje škole Čakovec. Osnovnu školu završila sam u Čakovcu i nastavila obrazovanje u Srednjoj školi Čakovec, gimnazijski smjer. U početku sam imala interes za medicinu, no kasnije sam razvila veći interes za znanost iza nje, koja objašnjava kako i zašto se stvari odvijaju u ljudskom organizmu, posebice neuroznanost. Zbog toga sam, 2021. godine, upisala biološki smjer na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Tamo sam na svojoj drugoj godini odradila laboratorijsku stručnu praksu na Zavodu za javno zdravstvo doktor Andrija Štampar, na odjelu za mikrobiološku kvalitetu voda. Završetkom prijediplomskog studija nadam se upisati diplomski smjer fiziologija i imunologija.