

## Souhrn

Předkládaná disertační práce se věnuje úzké problematice nového perspektivního výzkumného směru, kterým je studium dosud minimálně prozkoumaných možností využití ghrelinového antagonismu v léčbě závislostí na opioidech. Shrnuje nejzákladnější obecné principy neurobiologických mechanismů závislosti na návykových látkách a základní léčebné směry a postupy, které z těchto poznatků vycházejí. V práci je uváděna jedna z nejužívanějších definic závislosti jako onemocnění spolu s faktory, které k jejímu vzniku a průběhu přispívají. V hlavních rysech jsou zde popsány jednotlivé opakující se fáze (cykly) závislosti na návykových látkách spolu s popisem předpokládané účasti jednotlivých mozkových struktur a základních neuromediátorů, které se těchto fází účastní, včetně odkazů na nejdůležitější literární poznatky o úloze ghrelinu v mechanismech závislosti, podrobněji zaměřených na mechanismy působení ghrelinu v závislosti na opioidech. Ve vlastní experimentální části jsou uvedeny výsledky experimentů *in vivo* mikrodialýzy nukleus accumbens u potkanů s premedikací antagonistou ghrelinového receptoru GHS-R1A, látkou JMV2959, a to jak v akutním experimentu s jednorázovým podáním dávek morfinu, tak i v experimentu sub-chronickém, ve kterém byl morfin podáván pokusným zvířatům ve zvyšujících se dávkách po dobu pěti po sobě jdoucích dnů. Efekt antagonisty GHS-R1A jsme v sub-chronickém experimentu sledovali v premedikaci před tzv. provokační dávkou morfinu, aplikovanou po deseti- až dvanácti-denní abstinenci. Výsledky jsou uvedeny ve vztahu ke změnám hladiny dopaminu, hlavního neuromediátoru, účastnícího se závislostních procesů, kde podání antagonisty ghrelinu významně snížilo akumbální hladiny dopaminu v akutním i sub-chronickém experimentu. U metabolitu dopaminu, 3-metoxytyraminu (3-MT), pak způsobilo významné zeslabení zvýšení jeho koncentrace vyvolané nižší dávkou morfinu (5 mg / kg, s.c.). U 3,4-dihydroxyfenyloctové kyseliny (DOPAC), pak při podání vyšší dávky morfinu (10 mg / kg, s.c.) premedikace ghrelinovým antagonistou významně zesílila zvýšení její hladiny a podobný efekt byl pozorován rovněž u kyseliny homovanilové (HVA), vše v průběhu akutního experimentu. Obdobně tomu bylo u dopaminových metabolitů i při experimentech se sub-chronickou aplikací morfinu. Dále pak se práce zabývá vlivem centrálních ghrelinových mechanismů na endokanabinoidní systém v nukleus accumbens. Zjistili jsme, že podání GHS-R1A antagonisty zvrátilo morfinem vyvolané zvýšení hladiny anandamidu (AEA) a způsobilo statisticky významné snížení v akutním i sub-chronickém experimentu. U 2-arachidonylglycerolu (2-AG), podání ghrelinového antagonisty statisticky významně prohloubilo morfinem vyvolaný pokles jeho hladin a to jak v akutním, tak i sub-

chronickém experimentu. Dále jsme zjistili, že premedikace JMV2959 významně snížila morfinem navozenou / podmíněnou preferenci místa (CPP) u potkanů. Metodou pozorování pohybu zvířat v otevřené aréně (open field) jsme prokázali, že samotný JMV2959 v dávkách 1, 3 a 6 mg/kg ve sledovaném období významně neovlivnil explorační spontánní aktivitu potkanů. V neposlední řadě je pak popsán vliv výše zmíněného podání antagonisty ghrelinového receptoru na změny chování pokusných zvířat v rámci kategorií – imobilita, lokomoce, katalepsie a stereotypie, v průběhu mikrodialyzačních experimentů. Premedikace JMV2959 významně snížila morfinem indukovanou behaviorální stimulaci i výskyt stereotypií v akutním experimentu a významně ztlumila projevy provokační dávkou morfinu vyvolané behaviorální senzitivace v sub-chronickém experimentu. Naše výsledky tak podporují další výzkum možností využití ghrelinového antagonizmu v terapii opioidních závislostí.

**Klíčová slova:**

Opioidní závislost, orexigenní hormony, morfin, ghrelinový receptor, nukleus accumbens, *in vivo* mikrodialýza, podmíněná preference místa, explorační spontánní aktivita, změny chování