

# Terugval naar nicotinezoekgedrag gereguleerd door GABA-erge plasticiteit in de prefrontale cortex



ARTIKEL



## LITERATUUR

- Lubbers BR, van Mourik Y, Schetters D, Smit AB, De Vries TJ, Spijker S. Prefrontal GABA<sub>A</sub> receptor insertion controls cue-induced relapse to nicotine seeking. *Biol Psychiatry* 2014; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.02.001>

## AUTEUR

BART LUBBERS

E-mail: [b.r.lubbers@vu.nl](mailto:b.r.lubbers@vu.nl)

## Waarom dit onderzoek?

Terugval onder rokers is hoog, ondanks de beschikbaarheid van hulpmiddelen om het stoppen makkelijker te maken. Omgevingsfactoren die geassocieerd worden met het verslavende middel zijn een belangrijke oorzaak van terugval. Eerder onderzoek wijst erop dat deze omgevingsstimuli de herinnering aan het middel activeren en de hunkering ernaar opwekken. De prefrontale cortex speelt een centrale rol in dit proces. Er is echter weinig bekend over de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan terugval naar roken. Glutamaat- en gamma-aminoboterzuur(GABA)-receptoren zijn verantwoordelijk voor respectievelijk stimulerende en inhiberende neurotransmissie. Regulatie van deze receptoren is in verband gebracht met het coderen van herinneringen en vormt een mogelijk mechanisme. Een model waarmee proefdieren zichzelf nicotine kunnen toedienen, maakt het mogelijk om zulke neuronale veranderingen parallel aan verslavingsgedrag te analyseren.

## Onderzoeksvraag

Welk moleculair mechanisme in de mediale prefrontale cortex (mPFC) reguleert terugval naar nicotinezoekgedrag bij ratten?

## Hoe werd dit onderzocht?

Tijdens de fase van de zelftoediening ging elke nicotine-infusie gepaard met specifieke audiovisuele omgevingsstimuli. Na extinctie van de zelftoediening werden deze stimuli gebruikt om bij een deel van de ratten terugval naar nicotinezoekgedrag op te wekken. Vervolgens werd het expressieniveau van glutamaat- en GABA-receptoren bepaald in synapsen geïsoleerd uit de mPFC. Membraaninsertie van GABA<sub>A</sub>-receptoren werd geblokkeerd door infusie van een peptide dat de interactie tussen GABA<sub>A</sub>-receptoren en -transporteiwit GABARAP verstoort.

## Belangrijkste resultaten

Het expressieniveau van de subunits  $\alpha 1$  en  $\gamma 2$  van de GABA<sub>A</sub>-receptor in de mPFC was significant hoger (197-206%) na terugval vergeleken met ratten die niet waren blootgesteld aan de omgevingsstimuli. Het blokkeren van membraaninsertie van GABA<sub>A</sub>-receptoren in de dorsale mPFC, maar niet in de ventrale mPFC, leidde tot een verhoging van terugval (133% ten opzichte van de controlegroep).

## Consequenties voor de praktijk

Deze resultaten tonen aan dat terugval naar nicotinezoekgedrag door omgevingsstimuli bij ratten wordt gereguleerd door GABA-erge plasticiteit, in de vorm van acute synaptische insertie van GABA<sub>A</sub>-receptoren, in de mPFC. Deze receptoren vormen mogelijk een nieuw aangrijpingspunt voor het ontwikkelen van effectievere hulpmiddelen om te stoppen met roken.