

PRZEMYSŁAW ELIGIUSZ CIEŚLAK

*Instytut Farmakologii PAN
Smętna 12, 31-343, Kraków
E-mail: cieslak@if-pan.krakow.pl*

OD DYSFORII DO DEPRESJI. ROLA DYNORFIN I RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH KAPPA W PATOFIZJOLOGII CHORÓB ZWIĄZANYCH ZE STRESEM

WSTĘP

Stres, rozumiany jako zaburzenie homeostazy, jest złożonym zjawiskiem, które wywiera wpływ na zdrowie i funkcjonowanie jednostki. Spowodowany jest czynnikami fizycznymi lub psychologicznymi, określanymi mianem stresorów. Stresory wywołują fizjologiczną i behawioralną reakcję, która ma na celu przywrócić zaburzoną równowagę (DE KLOET i współaut. 2005). Reakcji tej towarzyszy pobudzenie współczulnej części autonomicznego układu nerwowego (AUN), wzmożona sekrecja licznych neuropeptydów w mózgu oraz aktywacja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) (DE KLOET i współaut. 2005).

Umiarkowany stres pozytywnie mobilizuje do działania. Powszechnie wiadomo jednak, że jego chroniczne działanie jest niekorzystne dla zdrowia fizycznego i psychicznego jednostki. Długotrwałe zaburzenie homeostazy, u osób podatnych, może prowadzić do rozwoju chorób stresopochodnych, takich jak depresja, zaburzenia lękowe czy uzależnienie lekowe (KOOB i KREEK 2007, PITTINGER i DUMAN 2008, MCEWEN i współaut. 2011).

Związek pomiędzy działaniem stresorów a występowaniem wspomnianych zaburzeń

jest dobrze udokumentowany. Współcześnie poszukuje się strategii mających na celu łagodzenie skutków stresu i przeciwdziałanie rozwojowi chorób nim wywoływanych. Strategie te skoncentrowane są na poznaniu neurobiologicznych mechanizmów, stanowiących podłoże owych zaburzeń, i próbach farmakologicznego oddziaływania na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), który w szczególności narażony jest na szkodliwe działanie stresorów.

Endogenny system opioidowy, do którego klasycznie zalicza się trzy rodziny neuropeptydów: endorfiny, enkefaliny i dynorfiny, oraz receptory opioidowe: mi, delta i kappa, pełni ważną rolę w regulacji hormonalnej i behawioralnej odpowiedzi organizmu na stres (BILKEI-GORZO i współaut. 2008, PRZEWŁOCKI 2009). W ciągu ostatniej dekady, szczególnym zainteresowaniem cieszą się badania nad rolą receptorów opioidowych kappa i ich endogennych ligandów, dynorfin (BRUCHAS i współaut. 2010, KNOLL i CARLEZON 2010). Celem niniejszej pracy jest przybliżenie roli, jaką receptory te i ich agoniści, wydają się odgrywać w powstawaniu zaburzeń stresopochodnych.

DYNORFINY I RECEPTORY OPIOIDOWE KAPPA

Termin „dynorfiny” odnosi się do rodziny neuropeptydów opioidowych, będących pochodnymi białka prekursorowego – prodynorfiny. Z prodynorfiny powstaje: dynorfina A, dynorfina B oraz alfa- i beta-neoendorfina

(SCHWARZER 2009). Peptydy te wykazują wysokie powinowactwo do receptora opioidowego kappa i z tego względu uznawane są za endogenne ligandy tego receptora (CHAVKIN i współaut. 1982). Niemniej jednak wy-

kazują one również pewne powinowactwo do pozostałych receptorów opioidowych, mi i delta.

Peptydy te produkowane są zarówno w ośrodkowym, jak i w obwodowym układzie nerwowym. W OUN dynorfiny obecne są w podwzgórzu, strukturach układu limbicznego (hipokampie, ciele migdałowatym i prążkowie) oraz rdzeniu kręgowym. (SCHWARZER 2009). Odgrywają ważną rolę w hormonalnej i behawioralnej regulacji odpowiedzi organizmu na stres, kontroli emocji oraz procesach nocyciepcji (BILKEI-GORZO i współaut. 2008). Dynorfiny kolokalizują z innymi peptydami, syntetyzowanymi w mózgu w warunkach stresu, kortykoliberyną i wazopresyną, które regulują aktywność osi PPN (PRZEWŁOCKI 2009).

Receptory opioidowe należą do nadrodziny metabotropowych receptorów sprzężonych z białkami G. Białka G są heterodimerami zbudowanymi z 3 podjednostek $G\alpha\beta\gamma$. Po przyłączeniu liganda, receptor opioidowy kappa ulega zmianie konformacyjnej i aktywowane zostają białka hamujące $G_{i/o}$. Podjednostka $G\alpha$ hamuje cyklazę adenylową, a tym samym syntezę cAMP (ang. cyclic adenosine monophosphate), który jest przekaźnikiem drugiego rzędu. Kompleks $G\beta\gamma$ hamuje bramkowane napięciem kanały wapniowe i aktywuje bramkowane napięciem kanały potasowe, co skutkuje obniżeniem pobudliwości komórki i zahamowaniem neurotransmisji (BRUCHAS i CHAVKIN 2010).

Agoniści wiążący się do receptora opioidowego kappa mogą aktywować wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału. BRUCHAS i CHAVKIN (2010) zwracają uwagę na aktywację kinaz receptorów sprzężonych z białkami G oraz aktywację białkowych kinaz aktywowanych mitogenami, do których należą: ERK 1/2 (ang. extracellular signal-regulated kinase), JNK (ang. c-Jun N-terminal kinase) i izofomy kinazy p38.

Receptory opioidowe kappa zlokalizowane są licznie w strukturach podwzgórza, układu limbicznego, pnia mózgu i rdzenia kręgowego (PRZEWŁOCKI 2009). Pobudzenie wszystkich trzech typów receptorów opioidowych wywołuje analgezję, czyli zniesienie uczucia bólu. Pobudzeniu tych receptorów towarzyszy jednak odmienny wpływ na nastrój. Agoniści wiążący się do receptorów opioidowych mi i delta mają działanie euforyczne i powodują warunkową preferencję miejsca u zwierząt; oznacza to, że zwierzę chętnie wybiera miejsce, w którym doświadcza nagradzającego działania tych substancji (BALS-KUBIK i współaut. 1993). Natomiast związki działające poprzez receptor opioidowy kappa, wywołują nieprzyjemny stan emocjonalny. Agoniści receptora opioidowego kappa powodują dysfориę u ludzi (PFEIFFER i współaut. 1986) oraz stan awersji u zwierząt (BALS-KUBIK i współaut. 1993), dlatego też dane dotyczące roli tego receptora w powstawaniu zaburzeń związanych ze stresem, pochodzą głównie z modeli zwierzęcych.

ROLA DYNORFIN I RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH KAPPA W CZASIE STRESU

Poziom dynorfin wzrasta w strukturach układu limbicznego pod wpływem różnych stresorów (SHIRAYAMA i współaut. 2004). Towarzyszy temu fosforylacja (aktywacja) receptorów opioidowych kappa w strukturach kluczowych dla kontroli emocji i odpowiedzi organizmu na stres: grzbietowym jądrze szwu, zespole jąder podstawno-bocznych ciała migdałowatego, grzbietowej części hipokampa, brzusznej części gałki bladej, polu brzusznej nakrywki, jądrze półleżącym przegrody oraz jądrze łożyskowym prążka krążkowego (LAND i współaut. 2008).

Na poziomie behawioralnym, u zwierząt poddawanych działaniu stresorów, obserwuje się wywołaną stresem analgezję i awersję, zachowania typu depresyjnego i lękowego, zwiększoną preferencję miejsca skojarzonego z kokainą oraz pogorszenie pamięci (SCHWA-

RZER 2009, KNOLL i CARLEZON 2010). Efekty te zależne są od pobudzenia receptorów opioidowych kappa, ponieważ są znoszone przez selektywnych antagonistów, którzy blokują receptor (CARLEZON i współaut. 2009). U zwierząt pozbawionych genu kodującego prodynorfinę lub z genetycznie usuniętymi receptorami opioidowymi kappa, tak zwanych zwierząt knock-out, nie obserwuje się wyżej wspomnianych zachowań (SCHWARZER 2009, KNOLL i CARLEZON 2010).

Jak pokazują badania LANDA i współautorów (2008), sekrecja dynorfin jest zależna od aktywacji receptora wiążącego kortykoliberynę CRH-R2 (ang. corticotropin releasing hormone receptor 2). Pobudzenie receptora opioidowego kappa, spowodowane stresem fizycznym lub bezpośrednim podaniem kortykoliberyny do komórek mózgu, wywołuje

u zwierząt stan awersji i tendencję do unikania bodźców kojarzących się z działaniem stresora. Efekt ten blokowany jest przez norbinaltorfinę (NorBNI), selektywnego antagonistę receptora opioidowego kappa. Awersja nie występuje u myszy z delecją genu kodującego prodynorfinę. U zwierząt knock-out prodynorfinowych obserwowano również niższy poziom ekspresji mRNA dla kortykoliberyny w jądrze środkowym ciała migdałowatego i jądrze przykomorowym podwzgórza. Podobny efekt obserwowano u zwierząt dzikich, którym podawano antagonistów receptora opioidowego kappa (WITTMANN i współaut. 2009).

KNOLL i CARLEZON (2010) postulują, że sekrecja dynorfin i aktywacja receptora opioidowego kappa w warunkach stresu,

ma znaczenie adaptacyjne. Towarzysząca im analgezja i awersja motywują do ucieczki w sytuacji zagrożenia. Jednak w momencie, kiedy stres jest długotrwały i niemożliwy do uniknięcia, utrzymujący się podwyższony poziom dynorfin i przedłużające się pobudzenie receptora opioidowego kappa, mogą prowadzić do pojawienia się pasywnych strategii radzenia sobie i wystąpienia zachowań przypominających depresję. Obniżeniu nastroju towarzyszyć może wzrost preferencji substancji o potencjale nagradzającym, takich jak kokaina (BRUCHAS i CHAVKIN 2010). Antagoniści receptora opioidowego kappa mogą przeciwdziałać wyżej wymienionym skutkom pobudzenia receptora i tym samym promować odporność na stres.

ROLA DYNORFIN I RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH KAPPA W REGULACJI NASTROJU

Prodepresyjny wpływ agonistów receptora opioidowego kappa mediowany jest częściowo przez zahamowanie transmisji dopaminergicznej. Receptory opioidowe kappa umieszczone są na ciałach komórek dopaminowych w polu brzusznej nakrywki, a także na zakończeniach neuronów projektujących z pola brzusznej nakrywki do jądra półleżącego przegrody i kory przedczołowej (LEMOIS i CHAVKIN 2011). Struktury te tworzą mezo-kortykolimbiczny układ, który zaangażowany jest w proces uczenia się, kontrolę zachowań ukierunkowanych na cel oraz regulację nastroju (WISE 2004, NESTLER i CARLEZON 2006). Receptory opioidowe kappa są sprzężone z inhibitorowymi białkami G, więc ich pobudzenie hamuje aktywność neuronów dopaminergicznych w polu brzusznej nakrywki (MARGOLIS i współaut. 2003). Tym samym, osłabione zostaje uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (EBNER i współaut. 2010) i korze przedczołowej (MARGOLIS i współaut. 2006). Podanie agonistów receptora opioidowego kappa bezpośrednio do jądra półleżącego przegrody wywołuje u zwierząt reakcje awersyjne (BALS-KUBIK i współaut. 1993). Antagoniści, blokując receptor, przeciwdziałają spadkom poziomu dopaminy w wyżej wymienionych strukturach.

Receptory opioidowe kappa modulują również uwalnianie innych neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym, ważnych dla regulacji nastroju. Noradrenalinę z miejsca sinawego, poprzez presynaptyczne hamowanie sygnałów pobudzających

tą strukturę (KREIBICH i współaut. 2008) oraz serotoniny z grzbietowego jądra szwu (LAND i współaut. 2009).

Badania BRUCHASA (2007, 2011) i LANDA (2009) pokazują, że awersyjny i prodepresyjny efekt działania stresu mediowany jest przez stymulację receptorów opioidowych kappa na neuronach serotoninerdycznych, w jądrach szwu. A także, że efekt ten jest zależny od aktywowanej mitogenami kinazy p38. Pobudzenie receptorów opioidowych kappa na neuronach serotoninerdycznych powoduje aktywację izoformy α tej kinazy, co z kolei skutkuje umieszczeniem transportera serotoniny na powierzchni błony komórkowej (BRUCHAS i współaut. 2011). Transporter ten odpowiedzialny jest za wychwytywanie serotoniny z przestrzeni międzysynaptycznej. Deficyt serotoniny związany jest z patofizjologią depresji, a leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytywania serotoniny (SSRIs) (ang. selective serotonin reuptake inhibitors) hamują transporter serotoniny i tym samym, utrzymują podwyższony poziom neuroprzekaźnika w szczeliny synaptycznej (LÓPEZ-MUÑOZ i ALAMO 2009). Zatem, antagoniści receptorów opioidowych kappa, zapobiegając umieszczeniu transportera na powierzchni błony komórkowej, mogą, podobnie jak leki przeciwdepresyjne, przeciwdziałać spadkom poziomu serotoniny.

Wzrost ekspresji czynnika troficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) (ang. brain-derived neurotrophic factor) kojarzony jest z terapeutycznym działaniem leków prze-

ciwdepresyjnych. BDNF jest neurotrofiną, która reguluje przeżywalność i różnicowanie komórek nerwowych. W przypadku stresu i depresji ma ona znaczenie zwłaszcza dla komórek nerwowych hipokampa, które ulegają atrofii (SAPOLSKY 2000). U pacjentów z depresją obserwuje się wzrost poziomu ekspresji BDNF po leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi (HASHIMOTO i współaut. 2004). NorBNI, selektywny antagonist receptoru opioidowego kappa, podobnie jak wspomniane

leki, oprócz obserwowalnych zmian w zachowaniu zwierząt, powoduje wzrost ekspresji mRNA BDNF w hipokampie (ZHANG i współaut. 2007).

Istotne, z terapeutycznego punktu widzenia, jest to, że nie stwierdzono, aby antagoniści receptora opioidowego kappa posiadali nagradzające właściwości (TODTENKOPF i współaut. 2004). Oznacza to, że gdyby tego typu związki stosowane był w klinice, potencjalnie nie ma ryzyka ich nadużywania.

ROLA DYNORFIN I RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH KAPPA W POWSTAWANIU UZALEŻNIENIA LEKOWEGO

Wpływ dynorfin i receptorów opioidowych kappa na mózgowy układ nagrody oraz ich rola w powstawaniu uzależnienia lekowego jest szeroko opisywany w literaturze (BRUIJNZEEL 2009, WEE i KOOB 2010). W czasie stresu, obniżenie nastroju będące wynikiem długotrwałego pobudzenia receptora opioidowego kappa, może wpływać na wzrost nagradzającej wartości substancji uzależniających (BRUCHAS i współaut. 2010). U zwierząt stresowanych obserwuje się znaczny wzrost warunkowej preferencji miejsca skojarzonego z kokainą oraz wzrost preferencji miejsca i samopodawania alkoholu (McLAUGHLIN i współaut. 2003, 2006; SPERLING i współaut. 2010). Autorzy zwracają również uwagę na

to, że wpływ stresorów na potencjację preferencji miejsca, blokowany jest przez norBNI i nie występuje u zwierząt knock-out prodynorfinowych oraz zwierząt z delecją receptora opioidowego kappa.

Stres jest również czynnikiem, który powoduje nawrót do poszukiwania narkotyku po jego odstawieniu. Antagoniści receptora opioidowego kappa zapobiegają wywołanym stresem nawrotom, nie wpływając jednak na nawrót wywołany ponownym podaniem narkotyku (REDILA i CHAVKIN 2008). Zatem sekrecja dynorfin i pobudzenie receptorów kappa w czasie stresu, może uwrażliwiać na nagradzające działanie różnych substancji i powodować nawrót do ich poszukiwania.

ROLA DYNORFIN I RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH KAPPA W REGULACJI LĘKU I STRACHU

Ekspresja dynorfin i receptorów opioidowych kappa jest obserwowana w strukturach mózgu kluczowych dla kontroli reakcji lęku i strachu: ciele migdałowatym, hipokampie oraz obszarach tak zwanego rozszerzonego ciała migdałowatego (SCHWARZER 2009, KNOLL i CARLEZON 2010).

Dokomorowa iniekcja kortykoliberyny, która wydzielana jest w czasie stresu, działa lękotwórczo i powoduje fosforylację receptorów opioidowych kappa w zespole jąder podstawno-bocznych ciała migdałowatego. Anksjogenne działanie kortykoliberyny blokowane jest przez podanie norBNI do tej struktury (BRUCHAS i współaut. 2009). Antagoniści receptora kappa wykazują również anksjolityczne właściwości w testach mierzących reakcje lękowe u gryzoni (KNOLL i współaut. 2007, WITTMANN i współaut. 2009).

Dane z modeli, w których zastosowano knock-out genu kodującego prodynorfi-

nę, nie są jednoznaczne. Z jednych wynika, że zwierzęta, które nie produkują dynorfin osiągają od dwóch do czterech razy niższe wyniki w testach służących do pomiaru reakcji lękowych, w porównaniu ze zwierzętami dzikimi (WITTMANN i współaut. 2009). Natomiast BILKEI-GORZO (2008) wykazał, że zwierzęta te mają lękowy fenotyp. Ponadto, autor dostarcza dowodów na to, że dynorfiny są konieczne do prawidłowego wygaszania warunkowej reakcji strachu, a u zwierząt z delecją genu kodującego prodynorfinę reakcja ta utrzymuje się dłużej niż u zwierząt dzikich (BILKEI-GORZO i współaut. 2012). Różnice te mogą wynikać z zastosowania różnych genotypów, na których dokonany był knock-out. Także różnice pomiędzy laboratoriami związane z przechowywaniem zwierząt i warunkami, w jakich wykonane były testy, mogą mieć znaczenie.

PODSUMOWANIE

Dynorfiny i receptory opioidowe kappa stanowią część endogennego systemu, który kontroluje homeostazę organizmu. Pod wpływem działania stresorów, sekrecja dynorfin wzrasta, w strukturach mózgu istotnych dla kontroli reakcji stresowej. Pobudzeniu receptorów opioidowych kappa towarzyszy analgezja i awersja, które motywują do ucieczki w sytuacji zagrożenia. Jednak na skutek chro-

nicznego stresu, długotrwałe pobudzenie receptorów opioidowych kappa może prowadzić do uwrażliwienia organizmu na działanie stresorów i tym samym przyczyniać się do rozwoju chorób związanych ze stresem. Dane przedkliniczne wskazują, że antagoniści tych receptorów mogą przynieść korzyści w leczeniu depresji, zaburzeń lękowych i uzależnień.

OD DYSFORII DO DEPRESJI. ROLA DYNORFIN I RECEPTORÓW OPIOIDOWYCH KAPPA W PATOFIZJOLOGII CHOROÓB ZWIĄZANYCH ZE STRESEM

Streszczenie

Stres jest złożonym zjawiskiem, które wywiera wpływ na zdrowie i funkcjonowanie jednostki. Dynorfiny i receptory opioidowe kappa stanowią część endogennego systemu, który kontroluje homeostazę organizmu. Pod wpływem działania stresorów, dynorfiny wydzielane są, w strukturach mózgu istotnych dla kontroli reakcji stresowej. Pobudzeniu receptorów opioidowych kappa towarzyszy analgezja i awersja, które motywują do ucieczki w sytuacji

zagrożenia. Jednak na skutek chronicznego stresu, długotrwałe pobudzenie receptorów opioidowych kappa może powodować uwrażliwienie organizmu na działanie stresorów i tym samym przyczyniać się do rozwoju chorób związanych ze stresem. Dane przedkliniczne wskazują, że antagoniści tego receptora mogą przynieść korzyści w leczeniu depresji, zaburzeń lękowych i uzależnień.

FROM DYSPHORIA TO DEPRESSION. THE ROLE OF DYNORPHINS AND KAPPA OPIOID RECEPTORS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF STRESS RELATED DISORDERS

Summary

Stress is a complex phenomenon which influences organism's health and functioning. Dynorphins and kappa opioid receptors are part of endogenous system which controls organism's homeostasis. Stressors induce dynorphins secretion in brain structures involved in control of stress reaction. Kappa opioid receptor-mediated analgesia and aver-

sion motivates to escape threat. However, chronic stress and prolonged kappa opioid receptor activation can induce stress sensitization, and cause increase in risk of stress related disorders. Preclinical data suggests that kappa opioid receptor by antagonists have potential for treatment of depression, anxiety disorders and addiction.

LITERATURA

- BALS-KUBIK R., ABLEITNER A., HERZ A., SHIPPENBERG T. S., 1993. *Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 489-495.
- BILKEI-GORZO A., RACZ I., MICHEL K., MAUER D., ZIMMER A., KLINGMÜLLER D., ZIMMER A., 2008. *Control of hormonal stress reactivity by the endogenous opioid system*. Psychoneuroendocrinology 33, 425-436.
- BILKEI-GORZO A., ERK S., SCHÜRMAN B., MAUER D., MICHEL K., BOECKER H., SCHEEF L., WALTER H., ZIMMER A., 2012. *Dynorphins regulate fear memory: from mice to man*. J. Neurosci. 32, 9335-9343.
- BRUCHAS M. R., CHAVKIN C., 2010. *Kinase cascades and ligand-directed signaling at the kappa opioid receptor*. Psychopharmacology 210, 137-147.
- BRUCHAS M. R., LAND B. B., AITA M., XU M., BAROT S. K., LI S., CHAVKIN C., 2007. *Stress-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation mediates kappa-opioid-dependent dysphoria*. J. Neurosci. 27, 11614-11623.
- BRUCHAS M. R., LAND B. B., LEMOS J. C., CHAVKIN C., 2009. *CRF1-R activation of the dynorphin/kappa opioid system in the mouse basolateral amygdala mediates anxiety-like behavior*. PLoS ONE 4, e8528.
- BRUCHAS M. R., LAND B. B., CHAVKIN C., 2010. *The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors*. Brain Res. 1314, 44-55.
- BRUCHAS M. R., SCHINDLER A. G., SHANKAR H., MESSINGER D. I., MIYATAKE M., LAND B. B., LEMOS J. C., HAGAN C., NEUMAIER J. F., QUINTANA A., PALMITER R. D., CHAVKIN C., 2011. *Selective p38 MAPK deletion in serotonergic neurons produces stress resilience in models of depression and addiction*. Neuron 71, 498-511.
- BRUIJZEEL A. W., 2009. *Kappa-opioid receptor signaling and brain reward function*. Brain Res. Rev. 62, 127-146.

- CARLEZON W. A. JR., BEGUIN C., KNOLL A. T., COHEN B. M., 2009. *Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders*. *Pharmacol. Ther.* 123, 334-343.
- CHAVKIN C., JAMES I. F., GOLDSTEIN A., 1982. *Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor*. *Science* 215, 413-415.
- DE KLOET R. E., JOËLS M., HOLSBOER F., 2005. *Stress and the brain: from adaptation to disease*. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 463-475.
- EBNER S. R., ROITMAN M. F., POTTER D. N., RACHLIN A. B., CHARTOFF E. H., 2010. *Depressive-like effects of the kappa opioid receptor agonist salvinorin A are associated with decreased phasic dopamine release in the nucleus accumbens*. *Psychopharmacology* 210, 241-252.
- HASHIMOTO K., SHIMIZU E., IYO M., 2004. *Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders*. *Brain Res. Rev.* 45, 104-114.
- KNOLL A. T., CARLEZON W. A. JR., 2010. *Dynorphin, stress, and depression*. *Brain Res.* 1314, 56-73.
- KNOLL A. T., MELONI E. G., THOMAS J. B., CARROLL F. I., CARLEZON W. A. JR., 2007. *Anxiolytic-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in models of unlearned and learned fear in rats*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 323, 838-845.
- KOOB G., KREEK M. J., 2007. *Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence*. *Am. J. Psychiatry* 164, 1149-1159.
- KREIBICH A., REYES B. A., CURTIS A. L., ECKE L., CHAVKIN, C., VAN BOCKSTAELE E. J., VALENTINO R. J., 2008. *Presynaptic inhibition of diverse afferents to the locus ceruleus by kappa-opiate receptors: a novel mechanism for regulating the central norepinephrine system*. *J. Neurosci.* 28, 6516-6525.
- LAND B. B., BRUCHAS M. R., LEMOS J. C., XU M., MELIEF E. J., CHAVKIN C., 2008. *The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin kappa-opioid system*. *J. Neurosci.* 28, 407-414.
- LAND B. B., BRUCHAS M. R., SCHATTAUER S., GIARDINO W. J., AITA M., MESSINGER D., HNASKO T. S., PALMITER R. D., CHAVKIN C., 2009. *Activation of the kappa opioid receptor in the dorsal raphe nucleus mediates the aversive effects of stress and reinstates drug seeking*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 19168-19173.
- LEMOIS J. C., CHAVKIN C., 2011. *Kappa opioid receptor function*. [W:] *The opiate receptors. The Receptors* 23. PASTERNAK G. W. (red.). Humana Press, 265-305.
- LÓPEZ-MUÑOZ F., ALAMO C., 2009. *Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today*. *Curr. Pharm. Des.* 15, 1563-1586.
- MARGOLIS E. B., HJELMSTAD G. O., BONCI A., FIELDS H. L., 2003. *Kappa-opioid agonists directly inhibit midbrain dopaminergic neurons*. *J. Neurosci.* 23, 9981-9986.
- MARGOLIS E. B., LOCK H., CHEFER V. I., SHIPPENBERG T. S., HJELMSTAD G. O., FIELDS H. L., 2006. *Kappa opioids selectively control dopaminergic neurons projecting to the prefrontal cortex*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 2938-2942.
- MCEWEN B. S., EILAND L., HUNTER R. G., MILLER M. M., 2011. *Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress*. *Neuropsychopharmacology* 62, 3-12.
- MCLAUGHLIN J. P., MARTON-POPOVICI M., CHAVKIN C., 2003. *Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses*. *J. Neurosci.* 23, 5674-5683.
- MCLAUGHLIN J. P., LAND B. B., LI S., PINTAR J. E., CHAVKIN C., 2006. *Prior activation of kappa opioid receptors by U50,488 mimics repeated forced swim stress to potentiate cocaine place preference conditioning*. *Neuropsychopharmacology* 31, 787-794.
- NESTLER E. J., CARLEZON W. A. JR., 2006. *The mesolimbic dopamine reward circuit in depression*. *Biol. Psychiatry* 59, 1151-1159.
- PFEIFFER A., BRANTL V., HERZ A., EMRICH H. M., 1986. *Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors*. *Science* 233, 774-776.
- PITTENGER C., DUMAN R. S., 2008. *Stress, depression, neuroplasticity: a convergence of mechanisms*. *Neuropsychopharmacology* 33, 88-109.
- PRZEWŁOCKI R., 2009. *Stress, opioid peptides, and their receptors*. [W:] *Hormones, brain and behavior*. PFAFF D. W., ARNOLD A. P., FAHRBACH S. E., ETGEN A. M., RUBIN R. T. (red.). Academic Press, 289-332.
- REDILA V. A., CHAVKIN C., 2008. *Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid system*. *Psychopharmacology* 200, 59-70.
- SAPOLSKY R.M., 2000. *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 925-935.
- SCHWARZER C., 2009. *30 years of dynorphins – new insights on their functions in neuropsychiatric diseases*. *Pharmacol. Ther.* 123, 353-370.
- SHIRAYAMA Y., ISHIDA H., IWATA M., HAZAMA G. I., KAWAHARA R., DUMAN R. S., 2004. *Stress increases dynorphin immunoreactivity in limbic brain regions and dynorphin antagonism produces antidepressant-like effects*. *J. Neurochem.* 90, 1258-1268.
- SPERLING R. E., GOMES S. M., SYPEK E. I., CAREY A. N., MCLAUGHLIN J. P., 2010. *Endogenous kappa-opioid mediation of stress-induced potentiation of ethanol-conditioned place preference and self-administration*. *Psychopharmacology* 210, 199-209.
- TODTENKOPF M. S., MARCUS J. F., PORTOGHESE P. S., CARLEZON W. A. JR., 2004. *Effects of kappa-opioid receptor ligands on intracranial self-stimulation in rats*. *Psychopharmacology* 172, 463-470.
- WEE S., KOOB G. F., 2010. *The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse*. *Psychopharmacology* 210, 121-135.
- WISE R. A., 2004. *Dopamine, learning and motivation*. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 483-494.
- WITTMANN W., SCHUNK E., ROSSKOTHEN I., GABURRO S., SINGEWALD N., HERZOG H., SCHWARZER, C., 2009. *Prodynorphin-derived peptides are critical modulators of anxiety and regulate neurochemistry and corticosterone*. *Neuropsychopharmacology* 34, 775-785.
- ZHANG H., SHI Y. G., WOODS J. H., WATSON S. J., KO M. C., 2007. *Central kappa-opioid receptor-mediated antidepressant-like effects of nor-Binaltorphimine: behavioral and BDNF mRNA expression studies*. *Eur. J. Pharmacol.* 570, 89-96.