

Modulatory Effect of Glial-Derived Growth Factor on Addiction

Maryam Jafarian¹, Mohammadesmaeil Alipour^{2*}

¹Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

²School of Advance Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 6 Jun 2016

Accepted: 31 Aug 2016

ABSTRACT

Introduction: Glial-derived growth factor (GDNF) is an important secretory protein that plays a crucial role in the growth and development of the central and peripheral nervous systems, especially the survival of dopaminergic adult neurons. Several investigations have shown the unique negative modulatory role of GDNF in drug abuse. **Conclusion:** This study is a brief description on GDNF and its positive effects as a potential target for the treatment of drug addiction.

Key words:

1. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor
2. Dopaminergic Neurons
3. Central Nervous System
4. Peripheral Nervous System
5. Substance-Related Disorders

***Corresponding Author:** Mohammadesmaeil Alipour

E-mail: dralipour@yahoo.com

doi: 10.18869/acadpub.shefa.4.4.116

اثر تعدیل کننده فاکتور رشد عصبی مشتق از گلپا بر اعتیاد

مریم جعفریان^۱، محمد اسماعیل علیپور^{۲*}^۱مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران^۲دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۰ شهریور ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۷ خرداد ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: فاکتور رشد مشتق از گلپا یک پروتئین ترشحی مهم است که یک نقش حیاتی در رشد و نمو سیستم‌های اعصاب مرکزی و محیطی به‌خصوص بقای نورون‌های دوپامینرژیک بزرگسالان ایفاء می‌کند. مطالعات مختلف نقش تنظیمی منفی منحصر به فرد فاکتور رشد مشتق از گلپا در سوء مصرف مواد را نشان داده‌اند. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه یک شرح مختصر بر روی فاکتور رشد مشتق از گلپا و اثرات مطلوب آن به‌عنوان یک هدف احتمالی برای درمان اعتیاد به مواد است.

کلید واژه‌ها:

۱. فاکتور رشد عصبی مشتق از رده سلولی گلپا
۲. نورون‌های دوپامینرژیک
۳. سیستم عصبی مرکزی
۴. سیستم عصبی محیطی
۵. اختلالات وابسته به مصرف مواد

* نویسنده مسئول: محمد اسماعیل علیپور

آدرس الکترونیکی: . dralipour@yahoo.com

مقدمه

پروتئین‌های الحاقی عصبی (NCAM)^۱ نیز عمل می‌کند. اتصال GDNF به NCAM باعث فعال شدن پروتئین‌های خانواده Src (تیروزین کیناز) مثل Fyn شده و در نتیجه تحریک مهاجرت سلول‌های شوان و برآمدگی آکسونی در هیپوکامپ و قشر می‌شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که فعالیت GDNF منجر به افزایش نسخه برداری از ژن‌ها می‌گردد، به‌عنوان مثال GDNF سبب افزایش بیان پروتئین متصل شونده به کلسیم فربکونین و در نهایت فعال شدن آبشارهای کلسیمی در داخل سلول می‌شود (۸، ۹).

GDNF نقش مهمی در رشد و بقا نورون‌های حرکتی، حسی، سمپاتیک و کلیه دارد. همچنین نشان داده شده که در سیناپتوتونیزس در هیپوکامپ نیز نقش فعال دارد. GDNF یک نقش عمده در ایجاد و بقا نورون‌ها و رشد مجدد نورون‌های دوپامینرژیک مغز بالغین به دنبال صدمات دارد (۱۰، ۱۱). همچنین باعث افزایش بقا نورون‌های دوپامینی مزانسفالیک در محیط کشت می‌شود (۱۲). به‌عنوان مثال گزارش شده که تزریق آدنوویروس GDNF در استریاتوم سبب ممانعت از دژنراسیون نورون‌های دوپامینی به دنبال تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که به خاطر نقش کلیدی که GDNF بر نورون‌های دوپامینرژیک دارد می‌تواند در درمان بیماری‌هایی^{۱۱} بیماری پارکینسون نیز ایفای نقش کند. بررسی‌های ونگ، کوبوری و همکارانشان حاکی از نقش تنظیمی GDNF در روند تحریک و رها شدن بعضی از واسطه‌های شیمیایی مثل گلوتامات و دوپامین است. درمان مزمن با GDNF در محیط کشت VTA سبب افزایش تعداد سیناپس‌ها در نورون‌های دوپامینرژیک شده بود.

مطالعات دیگر بیان کرده‌اند که GDNF می‌تواند در یادگیری و حافظه نیز مؤثر باشد. گرلی و همکارانش گزارش کرده‌اند حذف یک کپی از ژن GDNF در موش‌ها سبب نقص در اکتساب و اختلال در حافظه فضایی موش‌ها شده بود (۱۳).

به نظر می‌رسد GDNF از دو طریق روی عملکرد نورون‌ها تأثیر می‌گذارد. اول با تأثیر روی کانال‌هایی مثل کلسیم و پتاسیم سبب تغییرات کوتاه‌مدت می‌شود. دوم از طریق تنظیم بیان ژن‌ها و تغییرات سیناپس‌ها اثرات بلندمدت ایجاد می‌کند (۱۴).

GDNF و اعتیاد

گیرنده‌های GDNF، GFR α 1 و Ret در ناحیه VTA به میزان

فاکتور رشد مشتق از گلیا (GDNF)^۱ یکی از انواع فاکتورهای رشد مغزی است که معمولاً در دوران رشد در همه بخش‌های سیستم اعصاب مرکزی بیان می‌شود، اما در مغز بالغ، بیان آن محدود به مناطق خاصی است و برای ایجاد، تمایز، رشد و عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی ضروری است (۱). گرچه GDNF در آستروسیت‌ها بیان می‌شود، اما تحقیقات نشان داده است که در مغز بزرگسالان، GDNF به صورت عمده در نورون‌ها تولید می‌گردد. منبع اصلی تولید GDNF نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه و تگمنتوم شکمی (VTA)^۲ و هسته اکومینس (NA)^۳ است. مطالعات نشان داده است GDNF در مغز بزرگسالان به فراوانی در NA ساخته شده و به صورت ترانزپورت به VTA حمل می‌شود که در آنجا به گیرنده‌های GFR α 1^۴ متصل شده و مسیر علامت دهی خود را فعال می‌کند (۳، ۲). فعال شدن این مسیر سبب افزایش بیان ژن‌ها و یا افزایش شلیک نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود. انشعاب‌های VTA به NA یکی از اجزاء مهم سیستم دوپامینی مزولیمبیک است که هدف اصلی سوء مصرف داروها در مغز می‌باشد (۴).

مسیرهای پیام‌رسانی و عملکرد GDNF

به طور کلی دو مسیر عمده برای فعالیت GDNF شناخته شده است که شامل:

۱- فعالیت GDNF از طریق فعال شدن یک گیرنده پروتو-انکوژنی به نام Ret^۵ - که از خانواده تیروزین کینازهاست - صورت می‌گیرد. در ابتدا GDNF به گیرنده اختصاصی GFR α 1 باند می‌شود و جفت شدن گیرنده به لیگاند منجر به خدمت گرفتن Ret شده و با هم تشکیل یک کمپلکس می‌دهند (۶، ۵). کمپلکس ایجاد شده منجر به اتوفسفریلاسیون جزء Ret و در نهایت فعال شدن پروتئین‌هایی مثل MAPK^۷، ERK1/2^۸، PI3K^۹ و PLC γ ^{۱۰} می‌گردد همچنین فعال شدن MAPK به وسیله GDNF منجر به آغاز یک مدار خود تنظیم مثبت در GDNF از طریق فعال شدن پایدار Ret می‌شود. ونگ و همکارانش گزارش کردند که فعال شدن PI3K از طریق GDNF سبب افزایش بیان پروتئین متصل شونده به کلسیم کالبندین می‌شود (۷).

۲- عدم حضور Ret در مناطقی مثل قشر و هیپوکامپ منجر به کشف وجود مسیر دیگری برای فعالیت GDNF شد. GDNF از طریق باند شدن مستقیم با

¹ Glial derived neurotrophic factor

² Ventral tegmentom area

³ Nucleus accumbens

⁴ Glomerular filtration rate

⁵ Rearranged during transfection receptor

⁶ Mitogen-activated protein kinase

⁷ Phosphatidylinositol 3kinase

⁸ Extracellular signal-regulated kinase 1/2

⁹ Phospholipase C γ

¹⁰ Neural cell adhesion molecule

¹¹ Pathogenicity

هیدروکسیلاز شده بود (۱۷). در پژوهش دیگری که با موش‌های هتروزایگوت GDNF در مقایسه با موش‌های طبیعی انجام شد نقش GDNF درون‌زاد در سوء مصرف مورفین در این دو گروه مورد بررسی قرار گرفت و در نهایت بیان کرده‌اند که موش‌های هتروزایگوت GDNF نسبت به اثرات روانی - حرکتی مورفین به طور معنی‌داری حساس‌تر هستند (۲۴، ۲۱). از طرف دیگر تزریق حاد و مزمن مورفین سبب افزایش بیشتری در سطح دوپامین خارج سلولی هستهٔ اکومبیس در موش‌های هتروزایگوت نسبت به گروه سالم داشت. نکتهٔ جالب در پژوهش‌های صورت گرفته این است که کوکائین از طریق مسدود کردن باز جذب دوپامین در سطح سیناپس‌ها سبب افزایش غلظت دوپامین خارج سلولی می‌شود اما مورفین از طریق تحریک نورون‌های دوپامینرژیک VTA سبب تنظیم پاسخ دهی نورون‌ها به آن می‌شود (۲۵، ۲۴).

GDNF و الکل

تاکنون مطالعات حیوانی و انسانی زیادی دربارهٔ تأثیر GDNF بر سوء مصرف الکل انجام شده است و در اکثر مطالعات نیز شاهد تأثیر مثبت GDNF در کاهش مصرف الکل بوده‌اند. پژوهشگران نشان داده‌اند که مصرف تک دوز GDNF در موش‌ها سبب کاهش سریع خود - مصرفی الکل در آن‌ها شده است (۲۶، ۲۳). در مطالعهٔ دیگری که الگوی نوشیدن اجتماعی به صورت شراخواری بیش از حد شبیه سازی شده بود تزریق GDNF سبب کاهش سطح متوسط مصرف الکل شده بود (۲۶، ۲۳). در مجموع پژوهش‌های متعددی که در این زمینه انجام شده نشان دهندهٔ کاربرد GDNF هم در سوء مصرف کنندگان الکل سطح متوسط (۱۰٪) و هم در مصرف کنندگان الکل سطح بالا (۲۰٪) به‌منظور کاهش مصرف در موش‌های معتاد می‌باشد (۱۴).

در بررسی‌های انجام شده بر روی مسیرهای پیام‌رسانی فعالیت GDNF، نشانگر عملکرد چندگانهٔ GDNF بر مولکول‌ها و پپتیدهای مختلف است. به نظر می‌رسد مسیر اصلی فعالیت GDNF که در نهایت منجر به فعال شدن Ret می‌شود، فعال کردن MAPK، PI3K و PLC γ است، بدین صورت که GDNF در VTA سبب فعال شدن MAP کیناز ERK1/2 - که یک مهار کنندهٔ اختصاصی کینازهای بالا دست محسوب می‌شود - و همچنین MAP کیناز MEK می‌شود (۲۷). از آنجایی که تأثیر GDNF بر الکل بسیار سریع است شاید بتوان بیان داشت که مکانیسم‌های دخیل در این امر غیر ژنومیک می‌باشند. در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که GDNF در مغز میانی اولیه به طور سریعی فعالیت کانال‌های پتاسیمی نوع A را از طریق فعال کردن مسیر MAP کیناز مهار می‌کند و سبب تغییر در تحریک پذیری ذاتی نورون‌های VTA

زیادی بیان شده‌اند، نورون‌های دوپامینرژیک در VTA نقش مهمی در مدار نورونی مربوط به رفتارهای اعتیادی دارند. همهٔ انواع سوء مصرف مواد سبب افزایش سطح خارج سلولی دوپامین در NA جوندگان و انسان شده‌اند (۱۵). یافته‌های سال‌های اخیر نشان می‌دهد که احتمالاً GDNF نقش تنظیمی در عملکرد داروهایی که مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند (محرک‌های روانی، مورفین و اتانول) دارد. بیشتر مطالعاتی که در این زمینه صورت گرفته است بیانگر آن است که فعال شدن مسیر GDNF سبب کاهش تغییرات بیوشیمیایی و رفتاری در موش‌هایی است که مواجه با سوء مصرف مواد هستند (۱۴).

GDNF و محرک‌های روانی

بررسی‌های متعدد نشان داده‌اند که سیستم GDNF درون‌زاد در پاسخ به مواجهه با محرک‌ها فعال می‌شود و بیان آن به‌خصوص در NA در مدت زمان ۲۴ ساعت پس از تماس مکرر با محرک‌ها افزایش می‌یابد (۱۶). همچنین نشان داده شده است که GDNF به صورت انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک را در مقایسه با نورون‌های سروتونرژیک در مقابل اثرات سمی متانفتامین‌ها محافظت می‌کند (۱۷).

تزریق GDNF به داخل VTA باعث کاهش CPP^{۱۲} نسبت به کوکائین می‌گردد (۱۷). همچنین تزریق ممتد GDNF به وسیلهٔ پمپ در استریاتوم باعث کاهش مصرف کوکائین در Rat گردید (۱۹، ۱۸).

موش‌هایی که هتروزایگوت GDNF شده‌اند، به صورت معنی‌داری سطح GDNF پایین‌تری نسبت به نوع معمولی دارند و افزایش حساسیت نسبت به اثرات پاداشی کوکائین و متامفتامین را نشان می‌دهند (۲۱، ۲۰). همچنین در موش‌های هتروزایگوت، افزایش انگیزش و ولع برای مصرف متامفتامین که وابسته به دوز می‌باشد نسبت به موش‌های معمولی دیده می‌شود (۲۲).

در مقابل اثرات GDNF در سوء مصرف مواد، GDNF تأثیری در مصرف داروهایی که باعث اثرات پاداش نمی‌شوند (غیر مخدر) ندارد. به‌عنوان مثال: تزریق GDNF به داخل VTA، در مصرف سوکروز که مورد علاقهٔ موش‌هاست تأثیری ندارد (۲۳) و همچنین پیوند سلول‌های تولید کنندهٔ GDNF، تأثیری در مصرف آب در موش‌هایی که در محرومیت از آب بوده‌اند، نداشت (۱۹).

GDNF و اپیوئیدها

مشابه محرک‌های روانی یک سری از مطالعات نشان دهندهٔ نقش تنظیمی منفی GDNF بر اثرات اپیوئیدها به‌خصوص در منطقهٔ VTA است. مسر و همکارانش نشان داده‌اند که اینفوژن GDNF به داخل VTA در موش‌هایی که به صورت مزمن در معرض مورفین قرار گرفته بودند، سبب مهار افزایش سطح تیروزین

¹² Condition place prifrence

۲- استفاده از مولکول‌های کوچکی که بتوانند به صورت سیستمیک باعث افزایش ساخت GDNF شوند و یا گیرنده‌های آن را فعال کنند؛ که بررسی‌های مختلف نشان داده امکان اجرای این روش از طرق مختلف وجود دارد (۳۳).

نتیجه‌گیری

اطلاعات موجود نشان دهنده تنظیم کاهشی GDNF بر اثرات القاء شده در سوء مصرف مواد دارد. در واقع مطالعات نشان داده است که کاهش سطح GDNF درون‌زاد یا مهار مسیر GDNF سبب افزایش چندین نشانگر بیوشیمیایی و سازگاری‌های رفتاری در مصرف‌کنندگان به موادی مثل محرک‌های روانی، مخدرها و اتانول می‌شود. مکانیسم عمل GDNF برای مقابله با اعتیاد در حال حاضر ناشناخته است. به نظر می‌رسد که اثر واسطه‌ای سریع GDNF بر MAPK در نورون‌های دوپامینرژیک به همراه اعمال بلندمدت GDNF بر سطح تیروزین هیدروکسیلاز، نامزدهای احتمالی اعمال اثر GDNF باشند. تغییرات ایجاد شده به واسطه GDNF می‌تواند به بازسازی سیناپسی و همچنین تغییر پاسخ دهی سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک برای مقابله با انگیزه و یا پاداش منجر شود. نکته قابل توجه این است که تعداد فزاینده‌ای از مطالعات مؤید آن هستند که داروهایی که تقلید کننده اثر GDNF هستند و یا می‌توانند باعث افزایش ساخت آن شوند (کابریولین) ممکن است عوامل قوی و انتخابی برای درمان اعتیاد باشند.

شده و در نهایت منجر به کاهش خود-مصرفی الکل می‌شود (۲۸). از طرف دیگر GDNF همانند سایر فاکتورهای رشد سبب القای تغییرات رونویسی که زمینه ساز اعمال بلندمدت هستند، می‌گردد. به عنوان مثال گزارش شده است که GDNF سبب افزایش بیان انتقال دهنده دوپامین در سیستم مزولیمبیک می‌شود که منجر به تغییرات درازمدتی می‌گردد که فراتر از فعالیت یا غیر فعال بودن GDNF عمل می‌کند (۲۹).

GDNF به عنوان یک هدف مطلوب برای درمان اعتیاد

روی هم رفته، اطلاعات فوق بیانگر نقش انتخابی GDNF در تنظیم رفتارهای مرتبط با سوء مصرف مواد بوده و شاید بتوان گفت که با اتخاذ راهبردی^{۱۳} مناسب از طریق تنظیم اثر افزایشی GDNF به عنوان یک عامل درمانی برای مبارزه با اشکال مختلف اعتیاد مورد استفاده قرار بگیرد. با توجه به وزن مولکولی GDNF - که یک پروتئین ۲۴ کیلو دالتون است (۳۰) - بعید است که GDNF به راحتی بتواند از سد خونی مغز عبور کند و رساندن آن به مغز نیازمند مداخلات جراحی می‌باشد که امری غیر ممکن بوده و در درمان سوء مصرف الکل و داروها روش مناسبی نیست. بنابراین دو راه برای اینکار پیش بینی می‌شود:

۱- اتصال GDNF به پپتیدها یا پروتئین‌هایی که باعث عبور آن از سد خونی -مغزی شوند (۳۱، ۳۲).

منابع

- Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3(5): 383-94.
- Barroso-Chinea P, Cruz-Muros I, Aymerich MS, Rodríguez-Díaz M, Afonso-Oramas D, Lanciego JL, et al. Striatal expression of GDNF and differential vulnerability of midbrain dopaminergic cells. *Eur J Neurosci*. 2005; 21(7): 1815-27.
- Wang J, Carnicella S, Ahmadiantehrani S, He D-Y, Barak S, Kharazia V. Nucleus accumbens-derived glial cell line-derived neurotrophic factor is a retrograde enhancer of dopaminergic tone in the mesocorticolimbic system. *J Neurosci*. 2010; 30(43): 14502-12.
- Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(2): 119-28.
- Jing S, Wen D, Yu Y, Holst PL, Luo Y, Fang M. GDNF-induced activation of the ret protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR- α , a novel receptor for GDNF. *Cell*. 1996; 85(7): 1113-24.
- Tsui-Pierchala BA, Ahrens RC, Crowder RJ, Milbrandt J, Johnson EM. The long and short isoforms of Ret function as independent signaling complexes. *J Biol Chem*. 2002; 277(37): 34618-25.
- Wang H-J, Cao J-P, Yu J-K, Zhang L-C, Jiang Z-J, Gao D-S. Calbindin-D28K expression induced by glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons dependent on PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Euro J Pharmacol*. 2008; 595(1-3): 7-12.
- Paratcha G, Ledda F, Ibáñez CF. The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands. *Cell*. 2003; 113(7): 867-79.
- Chao CC, Ma YL, Chu KY, Lee EH. Integrin α v and NCAM mediate the effects of GDNF on DA neuron survival, outgrowth, DA turnover and motor activity in

¹³ Strategy

rats. *Neurobiol Aging*. 2003; 24(1): 105-16.

10. Beck KD, Valverde J, Alexi T, Poulsen K, Moffat B, Vandlen RA. Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain. *Nature*. 1995; 373(1): 339-41.

11. Pascual A, Hidalgo-Figueroa M, Piruat JI, Pintado CO, Gómez-Díaz R, López-Barneo J. Absolute requirement of GDNF for adult catecholaminergic neuron survival. *Nat Neurosci*. 2008; 11(7): 755-61.

12. Lin L-FH, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Sciences*. 1993; 260: 1130.

13. Gerlai R, McNamara A, Choi-Lundberg D, Armanini M, Ross J, Powell-Braxton L. Impaired water maze learning performance without altered dopaminergic function in mice heterozygous for the GDNF mutation. *Euro J Neurosci*. 2001; 14(7): 1153-63.

14. Carnicella S, Ron D. GDNF-a potential target to treat addiction. *Pharmacol Therapeut*. 2009; 122(1): 9-18.

15. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM, Telang F. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Arch Neurol-Chicago*. 2004; 9: 557-69.

16. Semba Ji, Akanuma N, Wakuta M, Tanaka N, Suhara T. Alterations in the expressions of mRNA for GDNF and its receptors in the ventral midbrain of rats exposed to subchronic phencyclidine. *Mol Brain Res*. 2004; 124(1): 88-95.

17. Messer CJ, Eisch AJ, Carlezon WA, Whisler K, Shen L, Wolf DHL. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. *Neuron*. 2000; 26(1): 247-57.

18. Green-Sadan T, Kuttner Y, Lublin-Tennenbaum T, Kinor N, Boguslavsky Y, Margel S. Glial cell line-derived neurotrophic factor-conjugated nanoparticles suppress acquisition of cocaine self-administration in rats. *Exp Neurol*. 2005; 194(1): 97-105.

19. Green-Sadan T, Kinor N, Roth-Deri I, Geffen-Aricha R, Schindler CJ, Yadid G. Transplantation of glial cell line-derived neurotrophic factor-expressing cells into the striatum and nucleus accumbens attenuates acquisition of cocaine self-administration in rats. *Euro J Neurosci*. 2003; 18(7): 2093-8.

20. Airavaara M, Planken A, Gäddnäs H, Piepponen TP, Saarma M, Ahtee L. Increased extracellular dopamine

concentrations and FosB/ Δ FosB expression in striatal brain areas of heterozygous GDNF knockout mice. *Euro J Neurosci*. 2004; 20(9): 2336-44.

21. Niwa M, Nitta A, Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seishima M. An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiat*. 2007; 61(7): 890-901.

22. Yan Y, Yamada K, Niwa M, Nagai T, Nitta A, Nabeshima T. Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in glial cell line-derived neurotrophic factor mutant mice. *Faseb J*. 2007; 21(9): 1994-2004.

23. Carnicella S, Kharazia V, Jeanblanc J, Janak PH, Ron D. GDNF is a fast-acting potent inhibitor of alcohol consumption and relapse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105(23): 8114-9.

24. Airavaara M, Tuomainen H, Piepponen T, Saarma M, Ahtee L. Effects of repeated morphine on locomotion, place preference and dopamine in heterozygous glial cell line-derived neurotrophic factor knockout mice. *Genes, Brain Behav*. 2007; 6(3): 287-98.

25. Airavaara M, Mijatovic J, Vihavainen T, Piepponen TP, Saarma M, Ahtee L. In heterozygous GDNF knockout mice the response of striatal dopaminergic system to acute morphine is altered. *Synapse*. 2006; 59(6): 321-9.

26. He D-Y, McGough NN, Ravindranathan A, Jeanblanc J, Logrip ML, Phamluong K, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci*. 2005; 25(3): 619-28.

27. Sweatt JD. The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory. *J Neurochem*. 2001; 76(1): 1-10.

28. Yang F, Feng L, Zheng F, Johnson SW, Du J, Shen L. GDNF acutely modulates excitability and A-type K⁺ channels in midbrain dopaminergic neurons. *Nat Neurosci*. 2001; 4(11): 1071-8.

29. Consales C, Volpicelli F, Greco D, Leone L, Colucci-D'Amato L, Perrone-Capano C. GDNF signaling in embryonic midbrain neurons in vitro. *Brain Res*. 2007; 1159: 28-39.

30. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Glial cell line derived neurotrophic factor does not enter normal mouse

brain. *Neurosci Lett.* 2003; 340(3): 239-41.

31. Kilic Ü, Kilic E, Dietz GP, Bähr M. Intravenous TAT-GDNF is protective after focal cerebral ischemia in mice. *Stroke.* 2003; 34(5): 1304-10.

32. Boado RJ, Zhang Y, Zhang Y, Wang Y, Pardridge

WM. GDNF fusion protein for targeted-drug delivery across the human blood-brain barrier. *Biotechnol Bioeng.* 2008; 100(2): 387-96.

33. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, Steward T, Wang J, Swanson A-N. *Drug Alcohol Depen.* 2008; 96(1): 222-32.