

## Streszczenie

Depresja jest chorobą psychiczną o złożonej i w dalszym ciągu nie do końca poznanej etiologii. Szczególne znaczenie w jej rozwoju przypisuje się zaburzonemu działaniu układów monoaminowych, zwłaszcza serotoninowemu i noradrenergicznemu, ze względu na skuteczne działanie przeciwdepresyjne leków modulujących te układy. Rola transmisji dopaminowej w depresji była często uważana za mniej istotną. Niemniej jednak istnieje wiele doniesień opartych na badaniach klinicznych oraz modelach zwierzęcych, które pokazują, że znaczenie tego układu w rozwoju i terapii depresji wymaga ponownego rozważenia. Badania na zwierzętach zwróciły uwagę na kluczową rolę aktywności napadowej neuronów dopaminowych w rozwoju symptomów przypominających objawy depresji. Zaburzenie aktywności układu dopaminowego powiązano przede wszystkim ze zmianami zachowania w kontekście motywacji, podczas gdy zdolność do odczuwania przyjemności wydaje się podlegać regulacji przez receptory opioidowe, zlokalizowane w niektórych obszarach jąder podstawy. Zatem, zarówno działanie neuronów dopaminowych, jak i receptorów opioidowych może odpowiadać za różne rodzaje symptomów obserwowanych w zaburzeniach depresyjnych.

Celem moich badań była weryfikacja hipotezy, że genetyczne zaburzenie układu dopaminowego doprowadzi do rozwoju fenotypu przypominającego depresję oraz, że zaburzenie układu opioidowego będzie skutkowało rozwojem anhedonii. W badaniach wykorzystałam dwa szczepy myszy transgeniczných. Pierwszym szczepem były myszy  $NR1^{DATCreERT2}$ , które zostały pozbawione selektywnie na neuronach dopaminowych funkcjonalnego receptora NMDA, kontrolującego aktywność fazową tych neuronów. Drugim szczepem, natomiast, były myszy  $Oprd1/Oprm1^{D1-KD}$ , u których wyciszona jest ekspresja receptorów opioidowych  $\mu$  oraz  $\delta$  na neuronach, wyrażających receptor dopaminy D1.

Moje badania pokazały, że inaktywacja receptorów NMDA na neuronach dopaminowych u dorosłych zwierząt doprowadziła do rozwoju niektórych symptomów przypominających depresję. Myszy z mutacją charakteryzowały się dłuższym czasem bezruchu w teście wymuszonego pływania oraz krótszym czasem spędzonym na interakcjach społecznych. Ponadto mutacja skutkowała spadkiem preferencji i spożycia roztworu sacharyny oraz redukcją liczby odwiedzin w narożnikach klatki w teście instrumentalnego picia słodkiego roztworu w klatce IntelliCage. Niemniej jednak, nie zaobserwowano zmian w zdolności do odczuwania przyjemności w teście z wolnym wyborem pomiędzy sacharyną i wodą. Dodatkowo, u zwierząt  $NR1^{DATCreERT2}$  wykazano tendencję w kierunku mniejszej motywacji do włożenia pracy aby zdobyć większą nagrodę w teście dyskontowania wysiłku w labiryncie T, bez zmian w instrumentalnych testach motywacyjnych w klatce Skinner'a. Ostatnim zbadanym aspektem u myszy z mutacją w układzie dopaminowym były zachowania lękowe. Myszy te charakteryzowały się zredukowaną aktywnością w otwartym polu, jak również tendencją w kierunku mniejszej ilości czasu spędzonego w jasnym pomieszczeniu w teście jasnego-ciemnego pomieszczenia. Podsumowując,

myszy NR1<sup>DATCreERT2</sup> wykazują symptomy przypominające objawy depresji, takie jak bezradność w sytuacji stresowej, spadek funkcji społecznych, obniżona motywacja do uzyskania nagrody oraz prawdopodobnie nieznaczny wzrost lęklivosti, podczas gdy nie mają zaburzonej zdolności do odczuwania przyjemności, uczenia się oraz podstawowych funkcji ruchowych.

Drugą częścią moich badań było zbadanie skutków inaktywacji receptorów opioidowych na neuronach D1 u myszy *Oprd1/Oprm1*<sup>D1-KD</sup>. Zwierzęta te nie wykazywały rozwoju anhedonii, jak również nie zaobserwowano u nich zmian zachowania w pozostałych testach badających objawy depresji. Ponadto mutacja nie miała wpływu na podstawowe funkcjonowanie zwierząt (aktywność ruchowa, pamięć, lęk, uczenie się), ani na reakcje na podania ligandów receptorów opioidowych w testach preferencji/awersji miejsca. Jediną różnicą, jaką demonstrowały myszy z mutacją receptorów opioidowych, była zwiększona liczba odpowiedzi w teście instrumentalnego samopodawania jedzenia, która w kontekście pozostałych wyników nie mieści się w ramach szerszego fenotypu.

Podsumowując, genetyczne zaburzenie aktywności fazowej neuronów dopaminowych u dorosłych zwierząt prowadzi do rozwoju niektórych symptomów przypominających objawy depresji, bez zmian w anhedonii, podczas gdy inaktywacja receptorów opioidowych na neuronach D1 nie wpływa na zdolność do odczuwania przyjemności oraz na żadne inne zbadane miary behawioralne. Badania przeprowadzone w ramach mojej pracy pokazują zatem, że zmiany w transmisji dopaminowej mogą mieć znaczenie w etiologii niektórych symptomów charakterystycznych dla depresji. Ponadto wykazano, że układ dopaminowy nie odgrywa roli w rozwoju jednego z osiowych objawów tego schorzenia – anhedonii