



**Streszczenie rozprawy doktorskiej mgr Joanny Bernackiej pt.
„Noradrenergiczna regulacja uwalniania dopaminy w układzie
mezolimbicznym: mechanizmy receptorowe w polu brzusznej nakrywki i ich
modulacja przez stres”**

Układy dopaminergiczny i noradrenergiczny pełnią szereg kluczowych funkcji i biorą udział w rozwoju psychopatologii ośrodkowego układu nerwowego, a także wzajemnie oddziałują w różnych strukturach mózgu. Szczególnie interesującą strukturą w tym kontekście jest, zlokalizowane w śródmózgowiu, pole brzuszne nakrywki (VTA). Uwalnianie dopaminy z VTA do struktur przodomózgowia związane jest z mechanizmami nagrody i procesami uczenia asocjacyjnego oraz ma istotne znaczenie w procesach uzależnień i w chorobach neuropsychiatrycznych związanych ze stresem. Istotnym mechanizmem regulującym te procesy w VTA jest sygnalizacja noradrenergiczna, która między innymi, jest również kluczowym mediatorem reakcji na stres. Szczególną rolę w interakcji układu noradrenergicznego z dopaminergicznym w VTA odgrywają receptory noradrenergiczne, które są zaangażowane w modulację lokalnej aktywności neuronalnej i w konsekwencji poziomu uwalnianej dopaminy do struktur przodomózgowia.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki postawiono hipotezy: a) że noradrenalina uwalniana w VTA poprzez oddziaływanie na receptory dla katecholamin reguluje poziom uwalnianej dopaminy w strukturach przodomózgowia, a w konsekwencji wpływa na procesy zależne od ich aktywności, oraz b) że istotne bodźce środowiskowe takie jak ostry stres mogą wpływać na interakcje układów dopaminergicznego i noradrenergicznego prowadząc do zmian behawioralnych u zwierząt. Głównym celem badań w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie wpływu aktywności receptorów noradrenergicznych w VTA na poziom fazowo uwalnianej dopaminy do jądra półleżącego przegrody (NAc) i podstawno-bocznego jądra migdałowatego (BLA) oraz określenie czy i jak stres może wpływać na tę modulację.

Przedstawione badania elektrochemiczne z wykorzystaniem metody szybkoskanowej woltamperometrii cyklicznej (FSCV) połączonej z farmakologiczną blokadą receptorów noradrenergicznych w VTA wykazały, że podanie do tej struktury specyficznego antagonisty receptora noradrenergicznego α_2A (BRL-44408) osłabia uwalnianie dopaminy w NAc. Efekt ten był



hamowany wcześniejszą blokadą receptorów dopaminowych D₂. Podanie do VTA JP-1302 i imiloksanu (antagonistów specyficznych odpowiednio dla receptorów α_{2B} i α_{2C}) nie wpływało na uwalnianie dopaminy w NAc.

W kolejnym etapie zbadano czy i w jaki sposób ekspozycja zwierząt na bodziec stresowy wpływa na noradrenergiczną modulację poziomu uwalnianej dopaminy w BLA. Wykonane metodą FSCV badania wskazują, że wywołany elektryczną stymulacją VTA wyrzut dopaminy w BLA był regulowany poprzez aktywność receptorów zarówno α_1 - jak i α_2 -adrenergicznych w tej strukturze. Ekspozycja na bodziec stresowy osłabiała wpływ blokady receptorów α_2 -adrenergicznych (RX-821002) w VTA na uwalnianie dopaminy do BLA 24 godziny po stresie. Stres nie wpływał natomiast na działanie antagonisty receptorów α_1 -adrenergicznych (terazosyna).

W połączeniu z wykazaną adaptacją wywołaną przez stres, postanowiono zbadać wpływ blokady receptora α_2 w VTA na warunkowanie strachu. Z użyciem metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej wykazano, że procedura warunkowania strachu wywołuje podwyższenie poziomu noradrenaliny w VTA. Co więcej, blokada receptorów α_2 -adrenergicznych (RX-821002) w VTA przed warunkowaniem strachu powoduje osłabienie poziomu reakcji znieruchomienia na etapie przywołania pamięci strachu.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że aktywność receptorów zarówno α_1 - jak i α_2 -adrenergicznych wpływa na poziom uwalnianej dopaminy w NAc i BLA. Dodatkowo, wykazano, że główną rolę w regulacji uwalniania noradrenaliny do VTA, a tym samym regulacji uwalniania dopaminy do przodomózgowia, pełni podtyp α_{2A} receptorów noradrenergicznych. Co więcej, modulacja poprzez receptory α_2 -adrenergiczne zmienia się w wyniku ekspozycji na stres oraz pełni rolę w nabywaniu pamięci strachu. Niniejsze badania wskazują na nowe mechanizmy regulacyjne, poprzez które noradrenalina może wpływać na dopaminergiczny układ mezo limbiczny i modulować przekaznictwo dopaminergiczne związane z procesami uczenia się i pamięci.