



**Instytut Farmakologii  
im. Jerzego Maja  
Polskiej Akademii Nauk**

*Zakład Neurofarmakologii Molekularnej*

Mgr Klaudia Misiólek

Tytuł rozprawy doktorskiej:

***Reward sensitivity, social motivation and endogenous opioid signaling in adolescent C57BL/6 mice***

Promotor:

Prof. dr hab. Jan Rodriguez Parkitna

## **Streszczenie**

Zachowania społeczne ułatwiają zdobywanie zasobów, pozwalają na unikanie zagrożeń i sprzyjają reprodukcji. Interakcje społeczne są nagradzające, a zmiany w ich wartości motywacyjnej w trakcie rozwoju odzwierciedlają dojrzewanie układów neuronalnych regulujących nagrodę, uczenie się i stres. W mojej pracy doktorskiej zbadalam, jak zmieniają się nagradzające właściwości kontaktów społecznych w kontekście niereprodukcyjnym u myszy C57BL/6 na różnych etapach adolescencji: wczesnej (początek dojrzewania), środkowej (okres dojrzewania) i późnej (osiągnięta dojrzałość płciowa). Moje wyniki wskazują, że kluczowym mechanizmem kształtującym dojrzewanie zachowań społecznych mogą być zmiany w endogennej sygnalizacji opioidowej.

Na początku zbadalam zachowania prospołeczne, zdolność rozpoznawania stanów afektywnych oraz warunkowaną kontekstem społecznym preferencję miejsca (CPP) u dorosłych myszy. Samice częściej podejmowały wybory prospołeczne niż samce, natomiast płeć nie wpływała na rozpoznawanie stanu afektywnego innego osobnika ani na preferencję kontekstu skojarzonego z interakcją społeczną. Dorosłe myszy były wrażliwe na złożone bodźce społeczne, co potwierdza ich przydatność jako modelu do badań neuronalnych mechanizmów motywacji społecznej.

Następnie przeanalizowałam, jak wrażliwość na nagradzające efekty kontaktów z rówieśnikami zmienia się w okresie dojrzewania. Zarówno samce, jak i samice w fazie adolescencji wykazywały słabszą preferencję kontekstu społecznego niż osobniki dorosłe. Zaobserwowałam również osłabioną preferencję dla smacznego

pożywienia, podczas gdy preferencja dla nagrody kokainowej pozostawała porównywalna z dorosłymi. Analiza łącząca wyniki wszystkich typów nagród wykazała, że dojrzewające myszy wykazują niższą ekspresję CPP, co stoi w sprzeczności z poglądem, że okres dojrzewania wiąże się ze zwiększoną wrażliwością na nagrody.

Wcześniejsze badania wskazały na istotną rolę endogennych opioidów w regulacji zachowań społecznych. W moich badaniach przeanalizowałam zmiany w ekspresji genów kodujących receptory i peptydy opioidowe w różnych etapach adolescencji. U myszy w późnym okresie dojrzewania zaobserwowałam obniżenie ekspresji prodynorfiny (*Pdyn*) w przyśrodkowej korze przedczołowej i grzbietowym prążkowie, a jednocześnie wzrost ułamka komórek wykazujących ko-ekspresję *Pdyn* z mRNA somatostatyny w korze przedczołowej lub z mRNA receptora opioidowego  $\kappa$  (KOR) w prążkowie i jądrze półleżącym.

Aby sprawdzić, czy zmiany te mają znaczenie funkcjonalne, przeprowadziłam eksperymenty z wykorzystaniem CPP przy farmakologicznym lub genetycznym zahamowaniu działania KOR. Zarówno podanie antagonisty KOR (norbinaltorfimy), jak i całkowita inaktywacja genu *Pdyn* selektywnie osłabiały społeczne, ale nie kokainowe CPP - i to wyłącznie w późnej adolescencji. Wyniki te sugerują, że w okresie dojrzewania motywacja społeczna ulega jakościowym zmianom: młodsze osobniki są mniej zależne od obwodów związanych ze stresem, podczas gdy starsze coraz bardziej angażują szlaki dynorfina/KOR modulujące reakcje stresowe.

Moja praca, łącząc dane behawioralne, genetyczne i farmakologiczne, wskazuje na rolę układu dynorfina/KOR w rozwoju nagradzających właściwości interakcji społecznych w kontekście niereprodukcyjnym. Jako pierwsza opisałam zmiany w ekspresji genów opioidowych w przyśrodkowej korze przedczołowej i prążkowie u myszy w okresie adolescencji. Uzyskane wyniki poszerzają obecną wiedzę, sugerując, że dojrzewanie układu dynorfina/KOR może odpowiadać za ulgę związaną z przerwaniem izolacji społecznej, co wskazuje na potencjalne powiązanie między motywacją społeczną w okresie dojrzewania a obwodami neuronalnymi wrażliwymi na stres.