

Streszczenie – Rozprawa doktorska- Ewelina Kondzielnik

Temat pracy: Zmiany adaptacyjne receptorów mGluR5 wywołane lekami przeciwdepresyjnymi

Celem rozprawy doktorskiej było poszerzenie obecnej wiedzy na temat udziału receptora mGlu5 w mechanizmie działania LPD, poprzez określenie charakteru jakościowego oraz kierunku i dynamiki powstawania zmian różnego rodzaju białek, kluczowych w patomechanizmie powstawania depresji.

Badania przeprowadzono w dwóch kierunkach: dopełnienia charakterystyki udziału receptora mGlu5 w przeciwdepresyjnym mechanizmie działania leków oraz określenia zmian poziomu wybranych białek, kluczowych dla mechanizmu działania LPD w badaniach *ex vivo* po ich jednorazowych i wielokrotnych podaniach. Do eksperymentów wybrano leki tj.: reboksetynę jako selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny, S-citalopram jako selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz imipraminę, która należy do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), będącą nieselektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego monoamin. Dla sprawdzenia, czy obserwowane efekty są specyficzne dla LPD, podawano również lek przeciwpsychotyczny haloperidol oraz enancjomer citalopramu - R-citalopram. Oznaczenia biochemiczne *ex vivo* zostały przeprowadzone za pomocą techniki Western blot, w 2 strukturach mózgowych o dobrze udokumentowanej roli w depresji tj. w hipokampie i korze przedczołowej. Do badań wykorzystano szczury, samce rasy Wistar.

Uzyskane wyniki po raz pierwszy pokazują, w jaki sposób w czasie rozwijają się zmiany dotyczące ilości receptora mGlu5, funkcjonalnie oraz przestrzennie połączonego z receptorem NMDA wraz z towarzyszącymi im zmianami w poziomie kluczowych białek podjednostek glutaminianergicznych receptorów jonotropowych, białek gęstości synaptycznej, kinaz białkowych czy innych składowych transdukcji sygnału w komórce.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że zmiany dotyczące poziomu receptora mGluR5 po podaniu w/w leków/związków mają charakter dynamiczny, mogą ulegać czasowej ekspresji i nie pokazują jednoznacznego kierunku *up* bądź *down* regulacji ilości receptora w badanych strukturach mózgowych. Podawane leki prowadzą głównie do wzrostu poziomu podjednostek GluR1 oraz GluN2B, szczególnie w przypadku podawania imipraminy. Efekty te są powiązane ze zmianami białek związanych z wewnątrzkomórkowym przekazywaniem sygnału w komórce nerwowej, w tym CaMK2, mTOR, PSD95, SHANK3 oraz synapsyny I.

Prezentowane w rozprawie wyniki badań doświadczalnych poszerzają wiedzę na temat mechanizmu działania LPD i roli receptora mGluR5 w tym kontekście i wskazują efekty molekularne wywoływane podaniem LPD w różnych przedziałach czasowych, które mogą być istotne dla wyznaczania komórkowych punktów uchwytu przy projektowaniu nowych substancji o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym.