

STRESZCZENIE

Depresja jest globalnym problemem medycznym często prowadzącym do samobójstw. Przyjmuje się, że objawy depresyjne pojawiają się w wyniku nieprawidłowej pobudzającej plastyczności synaptycznej powstałej po przewlekłym stresie. Plastyczność synaptyczna to zdolność neuronów do modulowania siły połączeń synaptycznych charakteryzująca się zmianami strukturalnymi kolców dendrytycznych, na których zlokalizowane są synapsy pobudzające. Niedawno odkryto, że aktywacja szlaku sygnałowego zależnego od receptora serotoninowego (5-HT₇R) prowadzi do nieprawidłowej strukturalnej i funkcjonalnej plastyczności synaptycznej w neuronach hipokampa *in vitro*. Jednakże nie zbadano jeszcze, czy szlak ten istnieje *in vivo* i jaka jest jego rola.

Stosując kombinację metod behawioralnych, biochemicznych i obrazowania, wykazano, że szlak sygnałowy zależny od 5-HT₇R jest aktywowany w hipokampie myszy i leży u podstaw fenotypu depresyjnego. Ponadto, otrzymane wyniki potwierdziły, że aktywacja szlaku sygnałowego zależnego od 5-HT₇R jest także powiązana ze zmianami strukturalnymi kolców dendrytycznych zwierząt anhedonicznych. Zwierzęta rezylienne nie wykazywały wspomnianych zmian biochemicznych i strukturalnych w hipokampie podkreślając specyficzność obserwacji. Co więcej, wdrożenie procedury przewlekłego nieprzewidywalnego stresu z lokalnym wyciszeniem ekspresji genu *htr7* w regionie CA1 hipokampa pozwoliło odkryć, że wyciszenie 5-HT₇R w hipokampie jest wystarczające, aby zapobiec rozwojowi anhedonii.

Uzyskane wyniki opisują kluczową rolę 5-HT₇R w powstawaniu zachowań typu depresyjnego oraz zmian w strukturze kolców dendrytycznych. Przeprowadzone badania ukazują 5-HT₇R jako potencjalny molekularny punkt uchwytu przyszłych farmakoterapii promujących mechanizmy rezyliencji związanej ze stresem.

ABSTRACT

Depression is a global medical problem frequently leading to suicides. It is assumed that depressive symptoms occur as a result of aberrant excitatory synaptic plasticity developed after chronic stress. Synaptic plasticity is an ability of neurons to modulate the strength of synaptic connections manifested by structural alterations of dendritic spines on which excitatory synapses are located. Recently discovered activation of the *serotonin* type 7 *receptor* (5-HT₇R)-dependent signaling pathway leads to aberrant structural and functional synaptic plasticity in the hippocampal neurons *in vitro*. However, whether this signaling pathway exists *in vivo* or not and what its role is, it has not yet been investigated.

Using a combination of behavioral, biochemical, and imaging methods, it has been demonstrated that the 5-HT₇R-dependent signaling pathway is activated in the murine hippocampus and underlies the depressive-like phenotype. Additionally, the results confirmed that the activation of the 5-HT₇R-dependent signaling pathway is associated with the structural remodeling of dendritic spines of anhedonic animals. The stress-resilient animals did not display the aforementioned biochemical and structural alterations indicating the specificity of the obtained results. Moreover, the implementation of the chronic unpredictable stress procedure with specific silencing of *htr7* gene expression in the CA1 hippocampal subregion enabled to discover that silencing of 5-HT₇R in the hippocampus is sufficient to prevent the development of anhedonia.

The obtained results point out a crucial role of 5-HT₇R in the pathogenesis of depressive-like behavior and the dendritic spine structure as a possible decisive molecular target for promoting stress resilience in future pharmacotherapies.