

**Wpływ izomerów optycznych ketaminy na motywację i podejmowanie decyzji u szczurów
z wykorzystaniem analizy zachowań opartej na modelach uczenia głębokiego:
rola receptorów sigma-1 i dopaminy w brzuszny prążkowie**

Motywacja jest rozumiana jako energiczne działanie ukierunkowane na cel. Jej osłabienie objawia się spadkiem wigoru i postrzeganiem wysiłku jako większego, niż jest w rzeczywistości. Zaburzenia motywacji są kluczowym objawem apatii, często towarzyszącej takim chorobom jak depresja, choroby neurodegeneracyjne czy zespół przewlekłego zmęczenia, na przykład po COVID-19. Wraz ze wzrostem częstości występowania tych schorzeń, zaburzenia motywacji stają się coraz powszechniejszym problemem. Niestety, skuteczne metody leczenia zaburzeń motywacji nadal nie zostały opracowane. Psychostymulanty wykazują pewną skuteczność, jednak ich stosowanie jest związane z istotnym ryzykiem i bywa kontrowersyjne. Choć mogłoby się wydawać, że leki przeciwdepresyjne mogą poprawiać motywację, to często działają wręcz odwrotnie i nasilają apatię. Mechanizm powstawania apatii wciąż nie został w pełni poznany, ale istotną rolę odgrywa spadek aktywności szlaku mezo limbicznego i obniżony poziom dopaminy w brzuszny prążkowie – kluczowych dla motywacji obszarach mózgu.

(S)-ketamina i (R)-ketamina są izomerami optycznymi ketaminy – silnego leku przeciwdepresyjnego. (S)-ketamina jest stosowanym klinicznie lekiem, podczas gdy działanie (R)-ketaminy u ludzi jest badane dopiero od niedawna. Oba enancjomery zwiększają poziom dopaminy w brzuszny prążkowie i aktywują receptory sigma-1, prowadząc do aktywacji m.in. szlaku mezo limbicznego, za pośrednictwem mechanizmów innych niż te typowe dla klasycznych psychostymulantów. Dodatkowo badania sugerują, że aktywność receptorów sigma-1 pełni istotną rolę w potencjalnym przeciwdepresyjnym efekcie ketaminy w modelach przedklinicznych. Niemniej jednak, podczas gdy (S)-ketamina silniej wzmacnia neurotransmisję dopaminergiczną, (R)-ketamina jest silniejszym agonistą receptorów sigma-1. Sugeruje to, że oba związki mogą odmiennie wpływać na zaburzenia motywacji i objawy apatii. Dotychczasowe badania nie zajmowały się tym zagadnieniem ani wpływem agonistów receptora sigma-1 na motywację. Stanowi to istotną lukę badawczą, do której odnosi się opisany projekt.

Celem projektu jest zbadanie, czy (S)-ketamina i (R)-ketamina mogą nasilać wigor oraz wpływać na podejmowanie decyzji opartych na wysiłku w modelu zaburzeń motywacji u szczurów. Projekt także określi czy agoniści receptorów sigma-1 (DTG, PRE-084) mogą poprawiać motywację i czy ich selektywność względem receptorów sigma 1/2 wpływa na skuteczność. Po ustaleniu aktywności tych związków, planujemy zbadać, czy agoniści sigma-1 mogą dodatkowo modulować efekty motywacyjne (S)-ketaminy i (R)-ketaminy oraz czy efekty badanych związków zależą od wzrostu poziomu dopaminy w brzuszny prążkowie.

W celu określenia wpływu badanych związków na motywację szczurów, zostanie przeprowadzony test wyboru opartego na wysiłku. W tym teście szczury są konfrontowane z dwoma rodzajami pokarmu – mniej i bardziej atrakcyjną nagrodą pokarmową. Aby zdobyć bardziej lubianą nagrodę, szczury muszą intensywnie naciskać na dźwignię, podczas gdy dostęp do mniej lubianego pokarmu nie wymaga od nich wysiłku. Szczur musi zdecydować, którą z możliwości wybierze. W przedstawionym układzie eksperymentalnym liczba naciśnieć na dźwignię odzwierciedla wigor odpowiedzi, który zestawiony ze spożyciem mniej atrakcyjnego pokarmu, wskazuje na rolę wysiłku w procesie podejmowania decyzji. Do modelowania zaburzeń motywacji zostanie użyta tetrabenazyna, która hamuje uwalnianie dopaminy. Aby zbadać, czy badane związki nie wpływają na standardowe preferencje pokarmowe szczurów, zostanie przeprowadzony test preferencji. Testy będą nagrywane. Nagrania wideo zostaną przeanalizowane za pomocą narzędzi wykorzystujących algorytmy uczenia głębokiego (DeepLabCut, SimBA), co pozwoli uchwycić dodatkowe wzorce behawioralne i dokładniej ocenić strategie podejmowania decyzji u szczurów. Gryzonie wokalizują ultradźwięki, kiedy są nagradzane lub zestresowane, dlatego analiza wokalizacji pomoże ustalić, jak szczury reagują na oba typy pożywienia oraz czy badane związki mogą zmieniać wzorce wokalizacji. Aby ustalić, czy skuteczność związków zależy od neurotransmisji dopaminergicznej, zmierzmy poziom dopaminy w brzuszny prążkowie, używając mikrodializy u swobodnie poruszających się szczurów.

Wyniki projektu pozwolą ocenić, czy (S)-ketamina jest lekiem przeciwdepresyjny poprawiającym motywację, co może otworzyć drogę do badań klinicznych nad rozszerzeniem jej wskazań terapeutycznych. Dodatkowo, badając efekt promotywacyjny (R)-ketaminy, projekt może wskazać nowy kierunek badań nad jej klinicznym potencjałem. Wyniki opisanych badań mają szansę zidentyfikować nowy cel farmakologiczny w leczeniu apatii i pogłębić aktualną wiedzę na temat mechanizmów leżących u jej podstaw.