

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Anna Korousová

Význam nikotinových acetylcholinových receptorů v patogenezi deprese
The role of nicotinic acetylcholine receptors in the pathogenesis of depression

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: Mgr. MUDr. Helena Janíčková, Ph.D.

Praha, 2024

Poděkování:

Ráda bych tímto poděkovala vedoucí bakalářské práce Mgr. MUDr. Heleně Janíčkové, Ph.D. za trpělivost a poskytnutí cenných rad při vedení bakalářské práce. Dále děkuji mé rodině a přátelům za neúnavnou podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze

Podpis:

Anotace

Depresivní porucha je jedním z nejčastějších psychiatrických onemocnění, na které se dlouhodobě zaměřuje intenzivní klinický i preklinický výzkum. I přesto však nejsou neurobiologické mechanismy vedoucí ke vzniku deprese dokonale známy a dostupná léčba stále nepřináší optimální výsledky. Již dlouho je známo, že látky působící na nikotinové receptory pro acetylcholin mohou mít antidepresivní účinky, avšak mechanismus jejich působení je popsán jen zčásti. Tato práce má za cíl popsat význam nikotinových acetylcholinových receptorů při vzniku deprese a její léčbě, především z hlediska známých molekulárních mechanismů. Práce se proto zaměří na shrnutí především preklinické literatury, která přináší poznatky o jednotlivých podtypech nikotinových receptorů a jejich významu při vzniku deprese a dále poznatky o expresi nikotinových podtypů v těch částech mozku, které hrají při vzniku deprese zvláště významnou úlohu. V neposlední řadě se bude práce zabývat také významem nikotinových receptorů pro řízení synaptické plasticity, o níž je známo, že má při vzniku deprese klíčovou úlohu.

Klíčová slova: Deprese; nikotinové acetylcholinové receptory; synaptická plasticita; prefrontální kůra

Annotation

Depression is one of the most common neuropsychiatric disorders that has been actively investigated for decades. However, the neurobiological mechanisms underlying depression are still incompletely understood and the available treatment is suboptimal. It is broadly accepted that nicotinic acetylcholine receptors play an important role in the pathophysiology of depression and nicotinic ligands can show antidepressant properties. Nevertheless, the associated mechanisms are only partially understood. The main goal of this thesis is to summarize the current knowledge on the role of nicotinic acetylcholine receptors in depression pathophysiology and therapy, primarily focusing on the underlying molecular mechanisms. The study will summarize predominantly preclinical studies that describe the significance of individual nicotinic subtypes and the expression pattern of these subtypes in brain regions that are particularly important in depression pathophysiology. In addition, the thesis will focus on the role of nicotinic acetylcholine receptors in synaptic plasticity which impairment is well known to play a major role in depression.

Key words: Depression; nicotinic acetylcholine receptors; synaptic plasticity; prefrontal cortex

Obsah

Seznam použitých zkratk	6
1 Úvod	7
2 Nikotinové acetylcholinové receptory	8
2.1 Struktura a podtypy nikotinových acetylcholinových receptorů	8
2.2 Mechanismus funkce nikotinových acetylcholinových receptorů	10
2.2.1 Modely desenzitizace	11
3 Synaptická plasticita	13
3.1 Základní mechanismy synaptické plasticity	14
3.2 Role nikotinových acetylcholinových receptorů v synaptické plasticitě	15
4 Deprese	17
4.1 Deprese a změny v synaptické plasticitě	18
4.2 Význam nikotinových acetylcholinových receptorů v patofyziologii deprese	19
4.2.1 Preklinické studie nikotinových acetylcholinových receptorů a deprese	19
4.2.2 Klinické studie nikotinových acetylcholinových receptorů a deprese	20
4.2.3 Léčba deprese prostřednictvím farmak cílených na nikotinové acetylcholinové receptory	23
5 Závěr	25
6 Seznam literatury	26

Seznam použitých zkratk

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesteráza
AChR	acetylcholinový receptor
AMPA	alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová kyselina
FSL	flinders sensitive line
LTD	dlouhodobá deprese (long-term depression)
LTP	dlouhodobá potenciace (long-term potentiation)
mAChR	muskarinový acetylcholinový receptor
nAChR	nikotinový acetylcholinový receptor
NMDA	N-methyl-D-aspartátový receptor
SC	Schafferova kolaterální dráha
SH	thiolová skupina
STD	krátkodobá deprese (short-term depression)
STP	krátkodobá potenciace (short-term depression)
SO	stratum oriens
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie

1 Úvod

Depresivní porucha patří mezi nejčastější psychiatrická onemocnění, která postihují miliony lidí po celém světě. Navzdory dlouholetému intenzivnímu klinickému i preklinickému výzkumu zůstávají neurobiologické mechanismy vedoucí ke vzniku deprese stále nedokonale prozkoumané a dostupná léčba často nepřináší optimální výsledky. Jednou z oblastí, která v posledních letech získala zvýšenou pozornost, je role nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChR) v patogenezi deprese. Tyto receptory, které se podílejí na cholinergní signalizaci v mozku, jsou známé svými účinky na modulaci nálady a kognitivních funkcí.

Práce se zaměřuje na výzkum role cholinergního systému, zejména nAChR, v patogenezi deprese. nAChR jsou podtypem receptorů, které se aktivují vazbou acetylcholinu (ACh), jednoho z hlavních neurotransmiterů v centrálním nervovém systému. Tyto receptory jsou přítomny v různých částech mozku a hrají mimo jiné roli v regulaci synaptické plasticity, což je proces, který je zásadní pro učení a paměť. Dysfunkce nAChR byla spojena s několika neuropsychiatrickými poruchami, včetně deprese.

Cílem této bakalářské práce je prozkoumat a shrnout současné poznatky o významu nAChR při vzniku deprese a její léčbě. Práce se zaměří na molekulární mechanismy, jimiž nAChR ovlivňují synaptickou plasticitu a jak tyto mechanismy přispívají k patogenezi deprese. Dále bude analyzovat jednotlivé podtypy nAChR, jejich expresi v mozku a jejich specifické role v depresi. Práce dále shrnuje výsledky preklinických a klinických studií, které zkoumaly vliv modulace nAChR na depresivní chování.

Nakonec se práce zaměří na zhodnocení role nAChR v regulaci synaptické plasticity a jejího významu pro depresivní onemocnění. Tato práce si klade za cíl přispět k lepšímu porozumění úloze nAChR v depresi a nabídnout nové pohledy na možné terapeutické cíle, které by mohly vést k vývoji efektivnějších antidepresiv.

2 Nikotinové acetylcholinové receptory

Acetylcholinové receptory (AChR) jsou u savců přítomny v centrálním i periferním nervstvu (Pan et al., 2021), kde zprostředkovávají komunikaci nervových buněk se smyslovými a efektorovými buňkami pomocí chemicko-synaptického přenosu (Auerbach, 2020), ale i dalších non-neurálních orgánech (Gotti and Clementi, 2004). AChR můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin, jež se od sebe liší v několika aspektech. Prvním typem jsou metabotropní muskarinové acetylcholinové receptory spřažené s G proteiny. Druhým typem AChR jsou nikotinové acetylcholinové receptory (nAChR), jež jsou typem ligandem řízených iontových kanálů dostupných pro kationty vápníku, draslíku a sodíku (Papke and Horenstein, 2021).

2.1 Struktura a podtypy nikotinových acetylcholinových receptorů

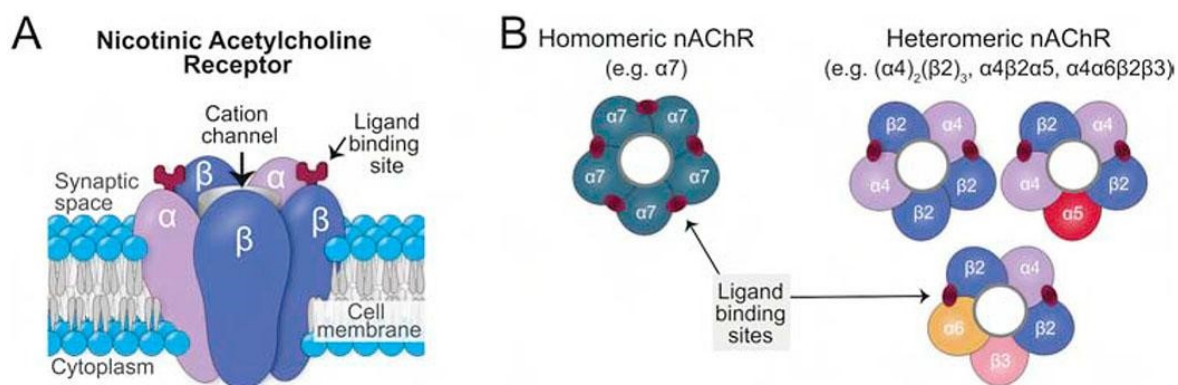
Rychlý ionotropní kationtový nikotinový receptorový kanál je pentamerní struktura, tedy je složen z pěti podjednotek, které společně vytváří jeden centrální membránový pór (Gotti and Clementi, 2004). Schéma receptoru s pentamerním uspořádáním je na obrázku číslo 1 A. Nikotinových podjednotek, které se mohou podílet na stavbě receptoru, existuje několik a budou podrobněji popsány níže. I přes velkou strukturní variabilitu však mají jednotlivé podjednotky některé znaky společné. Prvním znakem je, že všechny nAChR podjednotky mají extracelulární hydrofilní amino terminální doménu (Le Novere and Changeux, 1995; Papke, 2014), která je konzervovaná (Albuquerque et al., 2009) a napomáhá k lepšímu navázání ligandu (Pan et al., 2021). Dále se podjednotka skládá ze tří transmembránových hydrofobních domén, které zabezpečují přenos signálu přes membránu (Wittenberg et al., 2020). Následuje třetí intracelulární smyčka s variabilní aminokyselinovou sekvencí a čtvrtá transmembránová doména s krátkou extracelulární COOH-terminální sekvencí. Velikost obou domén se může lišit v závislosti na typu podjednotky (Albuquerque et al., 2009; Wittenberg et al., 2020). A v neposlední řadě je pro všechny podjednotky této rodiny ligandem řízených iontových kanálů charakteristická existence cysteinové smyčky. Vyznačuje se dvěma cysteiny v extracelulární doméně. Cysteiny jsou u savčích podjednotek odděleny 13 aminokyselinami. Pokud je tato konfigurace cystein-cystein přítomna, může docházet k vazbě agonistů (Albuquerque et al., 2009; Papke, 2014), a to díky tomu, že vazba cystein-cystein je propojena přes své SH konce

a tvoří tak disulfidickou vazbu, jež je důležitá pro vazbu ligandu (Chatterjee et al., 2013). Nikotinovou podjednotku obsahující cysteinovou vazbu nazýváme jako α -podtyp, zatímco v nepřítomnosti smyčky ji označujeme jako non- α podjednotku (Albuquerque et al., 2009; Papke and Horenstein, 2021).

Neuronové nikotinové podjednotky jsou kódovány 12 geny, jež jsou vysoce konzervovány během evoluce (Le Novere and Changeux, 1995; Papke and Stokes, 2023). U savců byly klonovány neuronové podjednotky $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$ a $\alpha 10$ (Albuquerque et al., 2009; Papke and Horenstein, 2021) a non- α podjednotky $\beta 2$, $\beta 3$, a $\beta 4$ (Chatterjee et al., 2013; Le Novere and Changeux, 1995; Wittenberg et al., 2020).

Pentamerní receptor může být složen z homopentamerních podjednotek, tedy strukturně stejných podjednotek, nebo z heteropentamerních, v jehož struktuře se vyskytuje alespoň jedna non- α podjednotka a jedna α -podjednotka (Chatterjee et al., 2013; Papke and Horenstein, 2021; Wittenberg et al., 2020). Schéma jednotlivých struktur je na obrázku číslo 1 B. V mozku jsou nejvíce exprimovány nAChR $\alpha 7$ a $\alpha 4\beta 2$ (Papke and Horenstein, 2021). Farmakologické studie ukázaly, že nAChR $\alpha 4\beta 2$ mají relativně vyšší afinitu k nikotinu a jiným nikotinovým agonistům (Feduccia et al., 2012; Papke and Stokes, 2023), zatímco nAChR $\alpha 7$ mají nižší afinitu k nikotinu (Chatterjee et al., 2013; Papke and Horenstein, 2021). Studie rovněž ukázaly, že modulace nAChR může mít antidepressivní účinky, což naznačuje jejich potenciál jako cíle pro nové terapeutické přístupy (Wittenberg et al., 2020).

Některé nikotinové podjednotky mají sekundární funkci (Papke and Horenstein, 2021), což znamená, že se přímo neúčastní samotné vazby ligandu, ale například modifikují funkční vlastnosti komplexu nAChR a regulují vazbu agonisty (Kuryatov et al., 2008). Mezi takové podjednotky řadíme $\alpha 5$ a $\beta 3$ podjednotku (Kuryatov et al., 2008; Papke and Stokes, 2023; Wittenberg et al., 2020).

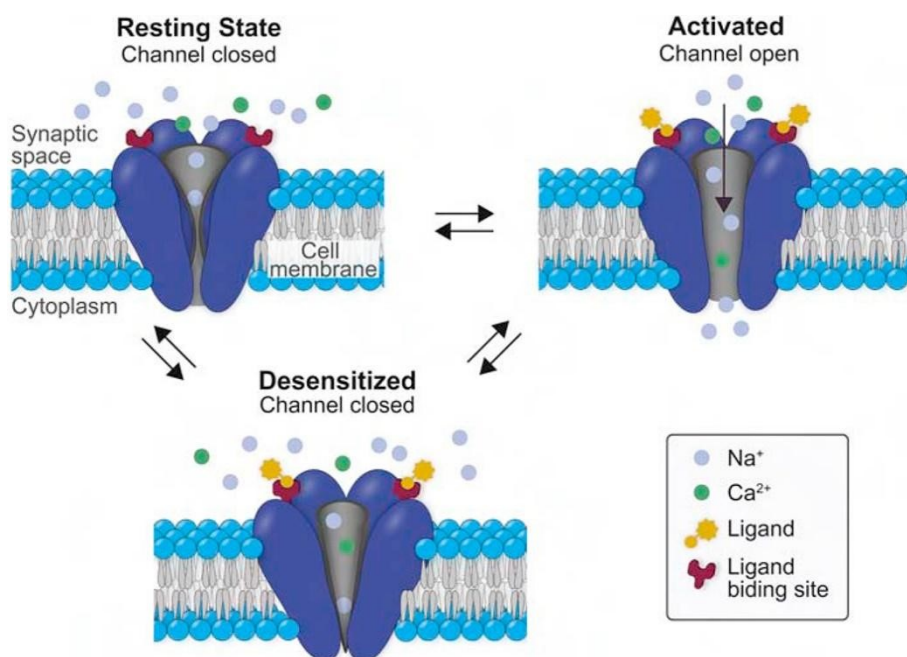


Obrázek 1: Schematická struktura podtypů nAChR: obrázek A: pohled z boku na uspořádání podjednotek v zobrazeném heteromerním podtypu nAChR, kde jsou dvě alfa a tři beta podjednotky, kolem centrálního vodou vyplněného póru. Na rozhraních mezi α a β podjednotkami se nachází vazebná místa pro ACh. obrázek B: pohled shora na rozdílné uspořádání homomerního receptoru, složeného výhradně z $\alpha 7$ podjednotek, a 3 možnosti z mnoha možných heteromerních uspořádání. Převzato z: (Wittenberg et al., 2020)

I když by se mohlo zdát, že různé nikotinové podjednotky budou podobné vlastnosti, protože jsou evolučně zachovány napříč různými organismy, opak je pravdou. Rozdílné podjednotky nacházející se v odlišných pozicích pentamerní struktury mohou mít různou úlohu a funkci, v důsledku toho nám vytváří širokou diverzitu podtypů nAChR (Wittenberg et al., 2020). Ale i přes to mají všechny podtypy nAChR savčích neuronů společné základní funkční vlastnosti, a to propustnost pro sodné, draselné a vápenaté kationty (Pan et al., 2021; Papke and Horenstein, 2021).

2.2 Mechanismus funkce nikotinových acetylcholinových receptorů

Nikotinové acetylcholinové receptory se v průběhu svého fungování vyskytují ve třech stavech. V klidovém stavu, kdy je kanál uzavřený a připravený být aktivován pomocí ligandu. Ve stavu aktivovaném, kdy je kanál otevřený a umožňuje průchod pro sodík, draslík a vápník. A nakonec ve stavu desenzitizovaném, kdy receptor není schopen být aktivován ligandem a je uzavřený (Auerbach, 2020; Pan et al., 2021). Schémata jednotlivých stavů jsou znázorněna na obrázku číslo 2.



Obrázek 2: Mechanismus fungování nikotinových acetylcholinových receptorů ve třech základních stavech, a to v klidovém, aktivovaném a desenzitizovaném stavu. Převzato z: (Wittenberg et al., 2020)

Pokud se ligand, například nikotin či ACh, přiblíží k receptoru v klidovém stavu, tak dojde k jeho vazbě, což vyvolá konformační změnu a kanál se otevře (Miyazawa et al., 2003). Kationty vápníku a sodíku začnou proudit přes receptor (Papke and Horenstein, 2021), dochází k posunu membránového potenciálu k nulovým hodnotám a depolarizaci membrány. Následně při poklesu koncentrace ligandu v okolí se receptor buď může vrátit do klidového stavu, tedy zavřené konformace s možností aktivace ligandem, nebo nastává stav desenzitizace, v němž receptor nemůže být aktivován ligandem (Chatterjee et al., 2013; Pan et al., 2021).

Dosud jsme si popsali základní stavy, ve kterých se nAChR vyskytují během svého fungování. Nyní se zaměříme na detailnější popis desenzitizace, která hraje klíčovou roli v regulaci jejich aktivity.

2.2.1 Modely desenzitizace

Desenzitizace je proces, při kterém jsou nAChR schopny vázat agonisty, ale jejich vazba již není schopna indukovat aktivaci receptoru, což způsobuje sníženou buněčnou odpověď na podnět. Receptory se tak stávají nereaktivní i za přetrvávající přítomnosti agonistů a buňka je vůči těmto agonistům méně citlivá. Desenzitizace je reverzibilní a po

disociaci agonisty se receptor vrací zpět do původního klidového stavu (Auerbach, 2020; Auerbach and Akk, 1998).

Přesný popis toho, jak desenzitizovaný stav probíhá, zajímá vědce od minulého století a k jeho popsání existují různé modely. Katz a Thesleff v roce 1957 navrhli úplně první model funkce desenzitizace, tzv. cyklický model. Výzkum těchto dvou vědců se zabýval procesem desenzitizace vyvolané ACh na žabí nervosvalové ploténce. Ve svém experimentu měřili citlivost nAChR receptorů na membráně žabího svalového vlákna pomocí konzistentních elektrických impulzů opakovaných každou 1-2 sekundy. Do systému pak začali aplikovat různé dávky ACh a pozorovali pokles citlivosti receptorů (desenzitizaci), který se na grafu projevoval sníženou a zpožděnou odpovědí svalového vlákna na elektrické impulzy. Autoři pozorovali desenzitizaci receptorů již při relativně malých dávkách ACh a při nízké depolarizaci membrány o hodnotě pouhých 0,5 mV. V tomto případě byla citlivost snížena až o 50 %. Při vyšších dávkách, které vyvolaly větší depolarizaci membrány, byla pozorována kompletní desenzitizace lokálních receptorů. Po odstranění agonisty, tedy ACh, se ale citlivost rychle obnovila. Autoři ve své studii také došli k závěru, že velikost dávky ACh neměla vliv na čas, potřebný k obnově klidového stavu receptoru. Protože během zotavení receptoru nebyla detekovatelná žádná depolarizace, navrhli cyklický model pro aktivaci a desenzitizaci AChR. Podle tohoto modelu se agonista naváže, AChR se otevírají a poté „desenzitizují“, a po vymytí agonistů se disociují a AChR se vracejí do klidového stavu, aniž by se znovu otevřely. Tento cyklický model reakce naznačuje, že neobsazené AChR mohou také podléhat desenzitizaci (Auerbach and Akk, 1998; Katz and Thesleff, 1957).

Cachelin a Colquhoun v roce 1989 potvrdili mechanismus cyklické reakce a vyslovili domněnku, že k desenzitizaci dochází výhradně z otevřené, tzv. diligandové konformace, kdy jsou na receptor navázány dvě molekuly agonisty, což vede k otevření iontového kanálu. Také navrhli, že krokem limitujícím rychlost zotavení receptoru po odstranění agonisty je izomerizace receptoru, což je proces změny tvaru a prostorového uspořádání receptoru nezávislé na vazbě agonisty, při kterém nedochází ke změně jeho chemického složení (Auerbach and Akk, 1998; Cachelin and Colquhoun, 1989). Toto tvrzení naopak vyvrací studie provedená Ch. Frankem a jeho týmem v roce 1993, ve které se autoři domnívají, že zotavení z desenzitizace je limitováno rychlostí disociace agonisty, nikoli konformační změnou nezávislou na agonistovi. Také pozorovali, že pravděpodobnost otevření kanálu spřaženého s agonistou během vymývání je velmi nízká (Auerbach and Akk, 1998; Franke et al., 1993).

Pro pochopení desenzitizace je vlivnějším modelem model dvou bran, jenž byl navrhnut a popsán dvojicí Anthony Auerbachem a Gustavem Akkem v roce 1998. V tomto modelu existují strukturně odlišné aktivační a desenzitizační brány, které jsou energeticky propojeny. V klidovém stavu je desenzitizační brána otevřená a aktivační brána zavřená. V aktivovaném stavu se aktivační brána otevře a iont proudí kanálem, zatímco desenzitizační brána zůstává otevřená. A v desenzitizovaném stavu se desenzitizační brána zavře, zatímco aktivační brána zůstává otevřená. Tento model poskytl hlubší pochopení molekulárních mechanismů desenzitizace a napomohl současným studiím dále objasnit detaily tohoto procesu (Auerbach and Akk, 1998; Fenster et al., 1999; Franke et al., 1993)

Konečně prizmatický model dle studie A. Auerbacha popisuje vzájemné propojení tří konformačních stavů receptorů, a to uzavřeného, otevřeného a desenzitizovaného. Stavů jsou v modelu propojeny přímo, a tvoří tak tvar prizmy, kde každý konec prizmy je reprezentován trojúhelníkem. Jeden trojúhelník představuje stavu receptoru bez navázaného ligandu, zatímco druhý trojúhelník představuje stavu receptoru s navázaným ligandem. Agonisté se mohou vázat na všechny tři konformační stavy a přechody mezi nimi mají vliv na energetické bariéry přechodových stavů. Vysoké hodnoty energie přechodového stavu naznačují, že agonista má konformaci blízkou cílovému stavu, zatímco nízké hodnoty energie přechodového stavu naznačují, že konformace je bližší výchozímu stavu. Tento model ukazuje, že desenzitizace probíhá hlavně z otevřeného stavu v přítomnosti agonistů. A zároveň, že zotavení receptorů po disociaci agonistů probíhá přímo do uzavřeného stavu. Ve výsledku prizmatický model podporuje dříve navrhované modely a poskytuje komplexnější pohled na přechody mezi jednotlivými stavy receptorů (Auerbach, 2020).

3 Synaptická plasticita

Synaptická plasticita je schopnost synapsí měnit svou sílu a efektivitu přenosu signálu v reakci na různé stimuly (Yakel, 2014). Tento proces je základním mechanismem přispívajícím k vykonávání kognitivních funkcí, jako je například učení a ukládání informací do paměti (Luscher and Malenka, 2012). Také proto je ve velké míře studován v hipokampálních neuronech (Whitlock et al., 2006).

Synaptická plasticita má několik možných forem. Nejznámějšími a nejvíce přijímanými modely jsou krátkodobá potenciace (STP), krátkodobá deprese (STD),

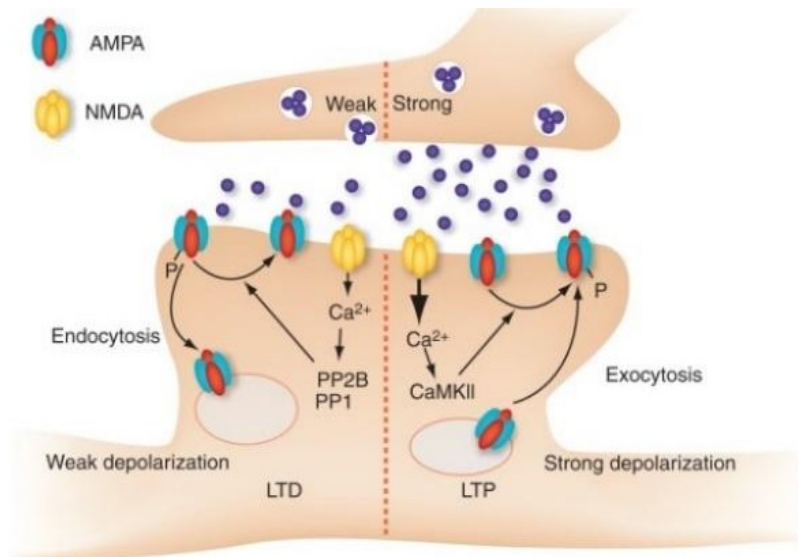
dlouhodobá potenciace (LTP) a dlouhodobá deprese (LTD) (Lee et al., 2003; Whitlock et al., 2006). LTP a LTD jsou považovány za klíčové buněčné mechanismy umožňující modifikaci synaptických sítí v mozku v reakci na nové zkušenosti a informace. Schémata obou těchto mechanismů jsou na obrázku číslo 3.

3.1 Základní mechanismy synaptické plasticity

Dlouhodobá potenciace (LTP) je charakterizována zvýšenou synaptickou aktivitou, která trvá déle než hodinu a je vyvolána krátkou vysokofrekvenční stimulací presynaptických neuronů (Placzek et al., 2009; Weng et al., 2011). Tato stimulace vede k uvolnění glutamátu a následuje aktivace N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDA) na postsynaptické membráně (Luscher and Malenka, 2012), což umožní vstup vápníkových iontů do postsynaptických neuronů, jenž vyvolá sérii intracelulárních signálů vedoucích k posílení synaptického spojení. Posílení synaptického spojení se nejvíce projevuje zvýšením počtu a aktivity alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionových receptorů (AMPA) právě na postsynaptické membráně (Luscher and Malenka, 2012; Placzek et al., 2009; Yakel, 2014).

Naopak mechanismem procesu LTD je dlouhodobé snížení synaptické aktivity, jenž je vyvolána nízkofrekvenční stimulací presynaptických neuronů. Slabá aktivita presynaptického neuronu vede k mírné, ale dlouhodobé depolarizaci. Depolarizace vede k aktivaci NMDA receptorů pomocí glutamátu. Aktivace NMDA receptorů pak vede ke vstupu vápníkových iontů do postsynaptických neuronů, což spouští sérii intracelulárních signálů, které zahrnují aktivaci fosfatáz, jako je kalcineurin, a následnou defosforylaci a inaktivaci AMPA receptorů. Tím se snižuje počet a aktivita AMPA receptorů na postsynaptické membráně vedoucí k oslabení synaptického spojení (Luscher and Malenka, 2012; Süer et al., 2021).

Krátkodobá plasticita je přechodný stav buď krátkodobé potenciace (STP) nebo krátkodobé deprese (STD) přenosu signálu na synapsi. STP je zapříčiněna dvěma rychle po sobě jdoucími impulzy, které způsobí vtok vápenatých iontů do nervového zakončení a zvýší tak pravděpodobnost uvolnění neurotransmiteru do synaptické štěrbině. STD je nejčastěji způsobena vyčerpáním zásob neurotransmiteru (Placzek et al., 2009).



Obrázek 3: Základní mechanismus dlouhodobé potenciace (LTP) a dlouhodobé deprese (LTD) v synapsi neuronu. Molekuly neurotransmiteru glutamátu jsou na obrázku znázorněny jako modré tečky. Na levé straně je popsán mechanismus LTD: slabá depolarizace vede k aktivaci NMDA receptorů a mírnému zvýšení hladiny vápníku v postsynaptickém neuronu, což aktivuje fosfatázy PP2B, PP1. Tyto fosfatázy defosforylují AMPA receptory vedoucí k jejich endocytóze a snižují jejich počet a aktivitu, což oslabuje synaptické spojení. Naopak na pravé straně je popsán mechanismus LTP: silná depolarizace způsobuje výrazný nárůst vápníku, který aktivuje protein kinázu CaMKII. Ta fosforyluje AMPA receptory zvyšující jejich počet a aktivitu prostřednictvím exocytózy, a tím posiluje synaptické spojení. Převzato z: (Luscher and Malenka, 2012).

3.2 Role nikotinových acetylcholinových receptorů v synaptické plasticitě

V minulosti bylo prokázáno, že na regulaci různých modelů synaptické plasticity se podílejí jak nAChRs, tak i muskarinové acetylcholinové receptory (mAChRs) (Fujii and Sumikawa, 2001; Ji et al., 2001). Důležitou roli v modulaci synaptické plasticity v hipokampu hrají především dva podtypy nAChRs, a to podtypy $\alpha 7$ a $\alpha 4\beta 2$ (Khiroug et al., 2002). Klíčovým rozdílem mezi těmito dvěma podtypy v roli modulace synapsí, je jejich rozdílná propustnost pro vápník (Fayuk and Yakel, 2007). Podtyp $\alpha 7$ má vyšší propustnost pro vápník, naopak podjednotky $\alpha 4\beta 2$ mají propustnost relativně nízkou (Fayuk and Yakel, 2007, 2005). Aktivací receptorů obsahujících $\alpha 7$ podjednotky můžeme tedy výrazně zvýšit hladinu vápníku v interneuronech, čímž dojde k ovlivnění mechanismů LTP a LTD, a právě tato vlastnost je základem úlohy $\alpha 7$ nAChR v synaptické plasticitě (Gu et al., 2012; Gu and Yakel, 2011). Studie provedená pod vedením Zhenglina Gu se zaměřila na to, jak správně načasovaný přísun acetylcholinu dokáže regulovat sílu synapsí nacházejících se mezi

Schafferovými kolaterálami (SC) a CA1 oblastí hippocampu. SC jsou axonální výběžky pyramidových neuronů oblasti CA3 hipokampu, nesou informace z této oblasti do oblasti CA1 hipokampu a jsou tak důležité pro formování a upevňování nových vzpomínek/paměti.

Ve studii bylo zjištěno, že načasování aktivace cholinergních vstupů je zásadní pro typ synaptické plasticity, jenž je indukována. Sílu synapsí probíhajících mezi SC-CA1 monitorovali měřením excitačního postsynaptického potenciálu v oblasti CA1, vznikající stimulací vzorku hipokampu elektrickými pulzy. Uvolnění ACh bylo indukováno pomocí elektrické stimulace stratum oriens (SO), což je oblast hipokampu, která je zodpovědná za integraci a regulaci synapsí. Samotnou stimulací SO se neprojevila žádná změna v síle synapsí mezi oblastmi SC-CA1. Pouze pokud byla stimulace SO spřažena s elektrickou stimulací SC oblasti, byly pozorovány signifikantní změny. Pokud byla stimulace SO (tedy uvolnění ACh) provedena 100 ms před elektrickou stimulací SC, docházelo k dlouhodobému zesílení synapsí, tedy LTP. Intervaly 200 ms a 50 ms byly méně účinné a dokázaly vyvolat pouze STP. Když autoři zmenšili interval na 10 ms, byl pozorován opačný trend, a to krátkodobé zeslabení synapse (STD). Když autoři jako první stimulovali SC oblast a až poté SO, projevila se LTP nejmarkantněji v časovém intervalu 10 ms mezi oběma impulzy. Studie také zkoumala, jestli je za změnu synaptické síly zodpovědný nAChR nebo mAChR. Použili k tomu antagonisty receptoru $\alpha 7$ nAChR a mAChR. LTP indukovaná v časovém intervalu 100 ms mezi stimulem SO a SC byla zablokována při použití antagonistů $\alpha 7$ nAChR, to znamená, že takto vyvolaná LTP byla zprostředkována skrze $\alpha 7$ nAChR. Naopak LTP vyvolaná v intervalu 10 ms mezi stimulem SC a následným stimulem SO, byla podle studie zprostředkována skrze mAChR (Gu and Yakel, 2011). Tyto výsledky byly potvrzeny použitím jak elektrické stimulace, tak optogenetiky, což umožnilo přesné načasování stimulace a farmakologické zásahy s antagonisty $\alpha 7$ nAChR a mAChR. Ve výsledku se vědcům podařilo pouhou změnou aktivace cholinergního vstupu vůči časové stimulaci SC dráhy vyvolat tři odlišné modely synaptické plasticity.

V následující studii provedené týmem Z. Gua byly použity geneticky kódované indikátory vápníku k ověření hypotézy, že $\alpha 7$ nAChRs mají schopnost koordinovat pre a postsynaptickou aktivitu k vyvolání synaptické plasticity. Geneticky kódované indikátory vápníku slouží k přímému sledování neuronové aktivity pomocí měření změn cytoplazmatických hladin vápníku, které bylo prováděno na úrovni synapsí i celé synaptické sítě díky septo-hipokampálního systému. Tento systém je experimentálním modelem spočívajícím ve společné kultivaci mozkových řezů ze septální a hipokampální oblasti, čímž umožňuje studii vzájemných interakcí obou oblastí. Díky tomuto modelu mohli autoři studie

sledovat pre a postsynaptickou aktivitu hipokampálních SC a CA1 oblastí během indukce LTP a STD závislé na $\alpha 7$ nAChR (Gu et al., 2012). Při indukci LTP stimulací SC a SO oblastí (viz předešlá studie Gu and Yakel, 2011) došlo v systému k dlouhodobému zvýšení vápníkové aktivity pre i postsynapticky, zatímco během indukce STD byla pozorována krátkodobá deprese aktivity vápníku. Studie také potvrzuje, že k vyvolání LTP i STD byla nezbytná přítomnost $\alpha 7$ nAChRs na pre i postsynaptických místech, čímž se potvrzuje jejich klíčová role v modulaci synaptické plasticity.

Studie provedená J. Duanem a A.F. Lozadou se zase zaměřila na dlouhodobé účinky nízkých dávek nikotinu, který je ligandem nAChR, na synaptickou plasticitu a kompozici i distribuci glutamátových receptorů NMDA a AMPA na postsynaptických místech hipokampálních neuronů. Nikotinu byly vystaveny primární hipokampální neurony získané z embryonálních potkanů, které byly následně studovány pomocí metod patch-clamp a imunocytochemie. Výzkum došel k závěrům, že chronická expozice nikotinu vede ke zvýšení exprese AMPA a NMDA receptorů na membránách neuronů, což vede k zesílení synaptického přenosu. Dále bylo zjištěno, že nikotin zvyšuje poměr mezi excitačními a inhibičními synaptickými vstupy v neuronech, jenž může zvýšit celkovou excitabilitu neuronálních sítí, posílit synaptickou aktivitu a zlepšit efektivitu synaptického přenosu. Autoři také pozorovali, že dlouhodobá expozice nikotinu zvýšila fosforylaci tyrosinu na podjednotkách NMDA receptorů, a domnívají se, že zvýšená fosforylace vede k vyšší stabilitě těchto receptorů na synaptických místech. Celkově tyto výsledky naznačují, že dlouhodobá expozice nikotinu může podporovat tvorbu a posilování synapsí, což může přispět k rozvoji závislosti a dalších dlouhodobým behaviorálních změn, jako je například deprese (Duan et al., 2015).

4 Deprese

Velká depresivní porucha je chronické a opakující se psychiatrické onemocnění, které postihuje přibližně 17 % populace během jejich života a je hlavní příčinou invalidity na celém světě (Kessler et al., 2003; Parekh et al., 2022; Terry et al., 2023). Neléčená či nedostatečně léčená klinická deprese může vést až k sebevraždě, proto je výzkum vzniku a ovlivnění tohoto neuropsychiatrického onemocnění velmi důležitý (Terry et al., 2023). Toto onemocnění se vyznačuje epizodickými obdobími depresivních symptomů, které mohou zahrnovat pocity smutku, beznaděje a ztrátu zájmu o běžné činnosti. Časový průběh

přechodů mezi jednotlivými náladami se u jednotlivých pacientů liší. U některých pacientů mohou depresivní epizody přetrvávat měsíce až roky, zatímco u jiných se rychle střídají depresivní a manické nálady (Post et al., 2003). Stejně tak je délka zotavení velmi variabilní a obtížně předvídatelná (Terry et al., 2023; Trivedi et al., 2006).

Při depresi dochází u některých mozkových struktur k regresním morfologickým změnám (Iñiguez et al., 2016). Hipokampus, odpovědný za regulaci emocí, nálady a kognitivních funkcí, byl jednou z prvních mozkových oblastí identifikovaných jako místo, kde se projevují účinky deprese a stresu. Při projevech chronického stresu, jenž je jedním z měřitelných indikátorů deprese, byly hladiny klíčových regulátorů růstu neuronů a tvorby synapsí v hipokampu sníženy, a toto může vést také k poklesu neurogeneze (Duman and Aghajanian, 2012; LeGates et al., 2018; Parekh et al., 2022; Shirayama et al., 2002). Další důležitou roli v regulaci stresu hraje mediální prefrontální kůra, která je klíčová pro kognitivní kontrolu a regulaci stresové osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny. Při nadměrném stresu dochází k narušení dlouhodobé potenciace a snížení dráždivosti projekčních neuronů mediální prefrontální kůry (Goldwater et al., 2009), což je zároveň spojeno se sníženým synaptickým přenosem a následnou ztrátou synapsí (Li et al., 2010; Parekh et al., 2022). Třetí mozkovou oblastí, kterou deprese výrazně ovlivňuje, je amygdala, která reguluje emoční a citové odpovědi jedince v reakci na různé podněty nebo situace, čímž hraje důležitou roli ve vzniku deprese a dalších poruch spojených se stresem (Parekh et al., 2022; Sheline et al., 2001). Rozdíl oproti výše uvedeným strukturám je ten, že v amygdale stres vede k hyperexcitabilitě a zvýšení hladiny regulátorů, což vede k podpoře tvorby a rozvětvování dendritů (Drysdale et al., 2017; Rosenkranz et al., 2010; Vyas et al., 2004).

Velká část poznatků o patofyziologii deprese pochází ze studií na hlodavcích vystavených různým formám chronického stresu. Tyto stresové modely sice přímo neprokazují depresi, ale jsou užitečné pro zkoumání toho, jak mozek reaguje na stres, pro pochopení rozdílů v náchylnosti ke stresu mezi jednotlivci a pro identifikaci chování souvisejícího s depresí (Krishnan et al., 2007; Parekh et al., 2022).

4.1 Deprese a změny v synaptické plasticitě

Výzkumy naznačují, že chronický stres, který je často spojován s depresí, způsobuje rozsáhlé změny v synaptické plasticitě, což vede k dysfunkčním nervovým obvodům a symptomům deprese (Moda-Sava et al., 2019; Soliman et al., 2010; Wilke et al., 2022).

Takové změny v synaptické plasticitě vyvolávají řadu strukturních změn v oblastech mozku, které se především výrazně podílejí na regulaci emocí a kognitivních funkcích (viz kapitola 4. Deprese). Kromě strukturních změn způsobuje chronický stres a deprese také funkční změny v synapsích, které ovlivňují neurotransmitterovou signalizaci.

Jednou z funkčních změn, které zapříčiňuje deprese, je snížení koncentrace excitačního neurotransmiteru glutamátu v prefrontální kůře a hipokampu. Nedostatek tohoto klíčového neurotransmiteru byl spojen s poklesem synaptické plasticity a schopnosti adaptace na nové zkušenosti (Holmes et al., 2019; Parekh et al., 2022). Pokles byl pozorován pomocí magnetické rezonanční spektroskopie a také pozitronové emisní tomografie (PET) (Holmes et al., 2019; Parekh et al., 2022). Chronický stres a vysoké hladiny glukokortikoidů mohou udržovat mozek ve stresovém stavu tím, že narušují aktivitu synaptické remodelace a snižují jeho schopnost trvalé plasticity (Parekh et al., 2022)

Celkově lze tedy říci, že chronický stres a deprese vedou k významným strukturním a funkčním změnám v synapsích, které narušují neurotransmitterovou signalizaci a snižují synaptickou plasticitu, což přispívá ke vzniku a rozvoji depresivních symptomů.

4.2 Význam nikotinových acetylcholinových receptorů v patofyziologii deprese

Nikotinové acetylcholinové receptory jsou důležitou součástí regulace emočního chování, podílejí se na kódování paměti a formaci nových vzpomínek. Jejich abnormální funkce může docházet k narušení fyziologie systémů souvisejících se stresem a mohou tak hrát významnou roli v patofyziologii deprese. Existuje mnoho studií jak na zvířecích modelech, tak na lidech, které dokazují, že farmakologická léčba cílená na nAChR je schopná vyvolat antidepressivní účinky u pacientů s depresivní poruchou (Mineur et al., 2023).

4.2.1 Preklinické studie nikotinových acetylcholinových receptorů a deprese

Vztah mezi užíváním nikotinu a depresivní poruchou můžeme vysvětlit pomocí hypercholinergní hypotézy deprese, jež předpokládá, že dlouhodobě vysoká hladina ACh a noradrenergní signalizace mohou vést k depresivním příznakům (Janowsky et al., 1972; Mineur et al., 2023, 2018). Tuto hypotézu podporuje preklinická studie, ve které byl použit genetický kmen potkanů Flinders Sensitive Line (FSL), který je citlivý na účinky inhibitoru AChE, konkrétně diisopropylfluorofosfátu. Tento inhibitor zvyšuje hladinu ACh v mozku, což vede ke zvýšené aktivitě cholinergního systému (Tizabi et al., 2000). Tito potkani navíc

vykazují zvýšený počet a funkci vysokoafinitních nAChRs (t.j. heteromerních $\beta 2^*$ nAChR) (Auta et al., 2000; Tizabi et al., 2000). Potkani FSL byli testováni v modelech chování podobných depresi, jako například zkoumání vlivu dvou akutních stresorů (studená voda a elektrický šok) na příjem a preferenci sacharinu. Vykazovali zvýšenou emoční otupělost v modelu chronického mírného stresu a zvýšenou imobilitu v testu nuceného plavání (Overstreet et al., 1990; Pucilowski et al., 1993). Tyto experimenty ilustrují, že manipulace s cholinergním systémem může vést k chování podobnému depresi. Tyto výsledky byly podpořeny ve studii S. Dilsavera, kde potkani byli vystaveni opakovaným mírným elektrickým šokům. Tyto šoky byly aplikovány v nepravidelných intervalech a trvání, což zvyšovalo jejich stresovou povahu a u potkanů vyvolávaly chování podobné depresi. Potkani také byly vystaveni stresu při plavání. Při těchto zátěžových testech byla u hlodavců autory pozorována hypersensitivita cholinergního systému (Dilsaver et al., 1986). Tato pozorování na zvířecích modelech silně naznačují, že hyperaktivita cholinergního systému může přispívat k patofyziologii deprese.

4.2.2 Klinické studie nikotinových acetylcholinových receptorů a deprese

Klinické studie zaměřující se na nAChR ve spojitosti s nikotinem potvrdily, že nedostatek nikotinu v důsledku odvykání kouření je spojen mimo jiné s depresivními příznaky (Andreasen et al., 2011; Dulawa and Janowsky, 2019). Zároveň klinické studie ukázaly, že podávání nikotinu pomocí transdermálních náplastí během odvykání kouření dokáže zmírnit abstinenční příznaky spojené s depresivními symptomy u abstinujících kuřáků. Tyto náplasti uvolňují nikotin do těla postupně, což pomáhá udržovat stabilní hladinu nikotinu v krvi a předcházet náhlým výkyvům v aktivitě nAChR, čímž působí antidepresivně. Tento přístup může zmírnit abstinenční příznaky, jako jsou deprese a úzkost, a usnadnit proces odvykání kouření (Dulawa and Janowsky, 2019; Shiffman et al., 2006). Souvislost mezi nikotinem, nAChR a depresí je však složitá a dosud provedené studie naznačují oboustrannou spojitost, kdy kouření v dospívání předpovídá depresivní příznaky a afektivní poruchy v pozdějším věku (Boden et al., 2010; Gentile et al., 2021), zatímco deprese a úzkost v období dospívání mohou předpovídat i pozdější závislost na kouření (Gentile et al., 2021; Moustafa et al., 2021). Není tedy jasné, zda příjem nikotinu vyvolává depresi, deprese podporuje závislost na nikotinu, nebo, což je pravděpodobnější, zda základní genetické nebo environmentální faktory řídí jak kouření, tak depresi (Mineur et al., 2023).

Studie provedené u lidí pomocí radioligandů selektivních pro $\alpha 4\beta 2$ nAChR odhalily změny v dostupnosti receptorů u uživatelů nikotinu a jedinců nekonzumujících nikotin

s depresivními poruchami (Mineur et al., 2023). K. Cosgrove se ve své studii zabýval změnami v dostupnosti heteromerních nAChR obsahujících $\beta 2$ podjednotku ($\beta 2^*$ nAChRs) v mozku kuřáků během různých fází abstinence od kouření tabáku. Studie využívala techniku jednofotonové emisní počítačové tomografie (SPECT) s radioligandem k určení dostupnosti těchto receptorů u kuřáků a nekuřáků, kdy obě skupiny trpěly depresivní poruchou. Kuřáci byli rozděleni do skupin podle délky abstinence: 1 den, 1 týden, 2 týdny, 4 týdny a 6-12 týdnů. Výsledky ukázaly, že u kuřáků po jednom týdnu abstinence byla zaznamenána výrazně vyšší dostupnost těchto receptorů v porovnání s nekuřáckou skupinou. Dostupnost receptorů se postupně sjednocovala a po 6-12 týdnech abstinence se přiblížila úrovni nekuřáků. Studie potvrdila upregulaci nAChR v mozku kuřáků, která se časem normalizuje s ukončením kouření (Cosgrove et al., 2009; Staley et al., 2006). Další studie provedené pomocí PET a SPECT zjistily zvýšenou vazbu radioligandu na $\beta 2^*$ nAChR u kuřáků ve srovnání s nekuřáky. Ve výsledku u kuřáků došlo k vyšší expresi a dostupnosti těchto receptorů oproti nekuřákům. Exprese u kuřáků navíc přímo korelovala s množstvím vykouřených cigaret za den (Mukhin et al., 2008; Staley et al., 2006).

Studie zobrazování mozku, zejména SPECT, poskytují důkazy o změnách funkce nAChR u pacientů s depresí. Tyto studie ukázaly, že dostupnost, nikoliv počet nAChR obsahujících $\beta 2$ podjednotku je ve všech hodnocených částech mozku u pacientů s depresí snížena v porovnání se zdravými kontrolami (Hannestad et al., 2013; Saricicek et al., 2012; Terry et al., 2023). Kromě toho studie provedená A. Saricicekem odhalila, že u pacientů s akutní depresí byla dostupnost $\beta 2^*$ nAChR také snížena ve srovnání s pacienty, kteří se zotavili z deprese. Tento významný pokles dostupnosti $\beta 2^*$ nAChR se přičítá zvýšené centrální hladině ACh, který soutěží o vazbu s radioligandem SPECT na nAChR. Zvýšená hladina ACh vede k desenzitizaci receptorů, a tím se snižuje počet receptorů dostupných pro vazbu radioligandu (Saricicek et al., 2012). První pozorování možné souvislosti mezi ACh a depresí pocházela z klinických studií účinků agonistů receptorů ACh, které aktivují AChR, a inhibitorů acetylcholinesterázy (AChE), jež brání rozkladu ACh enzymem AChE (Dulawa and Janowsky, 2019). Ke stavu zvýšení centrální hladiny ACh dochází blokováním či snížením aktivity AChE (Rubin et al., 2006). Studie naznačuje, že inhibitory AChE potlačují dobrou náladu během mánie a zvyšují depresivní příznaky u depresivních pacientů (Dulawa and Janowsky, 2019; Saricicek et al., 2012).

Podáním inhibitoru AChE u pacientů trpících depresí, fysostigminu, který inhibuje enzym AChE, a tím zvyšuje hladinu ACh v organismu, se potvrdilo, že zvýšené množství ACh může vytěsnit radioligand, a tím snížit dostupnost receptorů. Při studiu účinků fysostigminu si

autoři také všimli, že zvýšená hladina ACh může vést ke stimulaci uvolňování adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z hypofýzy. ACTH následně stimuluje nadledvinky k produkci kortizolu a dalších hormonů ovlivňujících vyplavování neurotransmiterů. Toto může při dlouhotrvající zvýšené produkci kortizolu vést ke vzniku deprese (Dulawa and Janowsky, 2019; Mineur et al., 2016; Rubin et al., 2006; Smail et al., 2018). I v tomto případě byly u pacientů trpících depresemi zaznamenány rozdíly v reakci na podání fysostigminu, kdy nízké dávky fysostigminu zvyšovaly sérové hladiny ACTH a kortizolu u žen s depresí, ale již ne u mužů (Smail et al., 2018).

Některé klinické studie se zaměřují na nikotin jako antidepresivum u lidí (Haro and Drucker-Colín, 2004; McClernon et al., 2006). Studie A.L. Brodyho se zaměřila na vliv kouření cigaret na obsazení $\alpha 4\beta 2$ nAChRs v mozku. Pomocí specifického radioligandu a PET bylo zjištěno, že kouření i malého množství (přibližně půlky cigarety) vedlo k 50% obsazení těchto receptorů na přibližně 3,1 hodiny. Zatímco kouření celé cigarety nebo více vedlo k více než 88% obsazení receptorů, s téměř úplnou obsazeností receptorů po celý den u každodenních kuřáků. Prodloužené vázání nikotinu na tyto receptory bylo spojeno s jejich desenzitizací, což naznačuje, že kouření může zmírňovat abstinenci příznaky tím, že udržuje receptory v desenzitizovaném stavu. Výrazné snížení touhy po kouření bylo pozorováno pouze při vyšších množstvích cigaret, tedy že menší množství kouření nezmírňovalo touhu po kouření významně, i když dosáhlo podstatného obsazení receptorů. Studie také naznačuje, že závislí kuřáci udržují saturaci $\alpha 4\beta 2$ nAChR, aby se vyhnuli abstinenci příznakům, to může být faktor, který ztěžuje ukončení kouření. Téměř úplná desenzitizace těchto receptorů u závislých kuřáků po celý den může být odpovědná za zmírňování touhy po kouření, které zažívají. Tato studie tedy došla ke zjištění, že nikotin může uplatňovat své antidepresivní vlastnosti spíše prostřednictvím desenzitizace nAChRs než potenciací ACh signalizace (Brody et al., 2006). Desenzitizace nAChR prostřednictvím kouření by tedy mohla představovat pokus o potlačení hypercholinergní signalizace naměřené u části pacientů s depresí (Mineur et al., 2023). Spojení užívání nikotinu a regulace nálady naznačuje potenciální využití nenávykových sloučenin, které desenzitizují nebo antagonizují nAChR, pro léčbu deprese (Mineur et al., 2023).

Studie provedená N.Doranem se zaměřovala na vliv vareniklinu, což je parciální agonista $\alpha 4\beta 2$ nAChR, na náladu lidí snažících se přestat kouřit. Do studie bylo zařazeno 525 dospělých kuřáků s minulou nebo stabilní současnou depresivní poruchou, kteří byli náhodně rozděleni do dvou skupin. Jedna skupina dostávala vareniklin, zatímco druhá placebo, po dobu 12 týdnů, s následným 40týdenním sledováním bez léčby. Hlavními měřenými parametry byly kontinuální abstinence během léčby a abstinence po 7 dnech po dobrání vareniklinu. Výsledky

studie naznačují, že vareniklin může pomoci při odvykání kouření tím, že zmírňuje příznaky deprese spojené s odvykáním (Doran et al., 2019; Gibbons and Mann, 2013). V poslední době se jako velmi perspektivní pro vývoj nových antidepresiv zdá manipulace s glutamátovou signalizací, jako je například použití ketaminu, který blokuje NMDA receptory (Murrough et al., 2013). Zajímavé je, že blokování receptorů $\alpha 7$ nAChR narušuje tvorbu proteinového komplexu s NR2A receptory omezující glutamátovou signalizaci, kdy NR2A je podjednotka NMDA receptoru (Gielow and Zaborszky, 2017). Běžně užívaná antidepresiva mohou také pozitivně ovlivňovat náladu tím, že modifikují aktivitu nAChR receptorů, ale jejich přesný mechanismus účinku ještě není plně pochopen. Tyto informace společně ukazují, jak důležitý je zdravý systém nAChR receptorů pro kontrolu nálady a správnou reakci na antidepresiva (Mineur et al., 2023).

4.2.3 Léčba deprese prostřednictvím farmak cílených na nikotinové acetylcholinové receptory

Jak již bylo uvedeno výše, nAChR by mohly být relevantním cílem pro klinickou léčbu depresí a souvisejících poruch (Mineur et al., 2023; Rabenstein et al., 2006). Výzkumy na hlodavcích naznačují, že zaměření se na specifické podtypy nAChR by mohlo být efektivní strategií pro léčbu deprese (Mineur et al., 2016). Tato možnost byla zkoumána týmem vědců vedeným M. R. Picciottovou, který sledoval antidepresivní účinky mecamlaminu, antagonisty nAChR vážící se na $\beta 2^*$ nebo $\alpha 7$ nAChRs na myších modelech. Výzkum se zaměřil na chování myši v testech efektivnosti antidepresiv, konkrétně v testu nuceného plavání a testu zavěšení za ocas. V této studii byly použity geneticky modifikované myši, které postrádají specifické podjednotky nAChR, $\beta 2$ a $\alpha 7$, aby bylo možné zjistit, které podjednotky jsou klíčové pro antidepresivní účinky mecamlaminu. Výsledky ukázaly, že mecamlamin výrazně snižuje dobu nehybnosti v obou testech u myši kódujících $\beta 2$ nebo $\alpha 7$ podjednotky nAChR, což naznačuje, že má antidepresivní účinky. Naopak tento antidepresivní účinek nebyl pozorován u myši, kterým chyběly $\beta 2$ nebo $\alpha 7$ podjednotky nAChR, což znamená, že antidepresivní účinky mecamlaminu závisí na těchto specifických podjednotkách receptorů (Rabenstein et al., 2006). Studie potvrzuje možnost, že blokování jednotlivých podtypů nAChR by mohlo být dostatečné ke zmírnění depresivních příznaků (Mineur et al., 2023). Teorie toho, že snížená funkce nAChR poskytuje odolnost vůči stresovým poruchám chování, podporují studie ukazující, že myši s nedostatkem $\beta 2$ nebo $\beta 4$ nAChR mají podobné chování jako normální myši léčené antidepresivy nebo léky proti úzkosti (Caldarone et al., 2004; Salas et al., 2003).

Myši bez $\alpha 7$ nAChR nevykazovaly žádné rozdíly v chování ve spojitosti se stresem

(Paylor et al., 1998; Rabenstein et al., 2006). Nicméně když vědci snížili počet těchto receptorů ve specifických oblastech mozku u myši, především v hipokampu pomocí virových metod, došlo k potlačení úzkostného chování vyvolaného inhibitorem AChE, fyzostigminem (Mineur et al., 2018, 2016). Ve studii Y. S. Mineura byly zjištěny rozdíly mezi pohlavími, kdy při vyřazení $\alpha 7$ nAChR byly pozorovány depresivní příznaky především u myších samců, pravděpodobně v důsledku omezené reakce na fysostigmin u myších samic (Mineur et al., 2023, 2018). Tato studie byla potvrzená i nedávným výzkumem T. Wise, která prokázala anxiolytické účinky negativního alosterického modulátoru $\alpha 7$ nAChRs (Wise et al., 2020). Snížení aktivity těchto receptorů negativním alosterickým modulátorem vedlo ke snížení úzkosti podobně jako farmaka využívaná k léčbě úzkostí (anxiolytik), což potvrzuje jeho účinnost jako anxiolytika (Wise et al., 2020). V protikladu k tomu, že inaktivace $\alpha 7$ nAChR vyvolává antidepresivní účinky, existuje několik studií, ve kterých naopak farmakologické zvýšení aktivity receptorů $\alpha 7$ nAChR mělo u myši a potkanů uklidňující nebo antidepresivní účinky (Alzarea and Rahman, 2019; Vicens et al., 2013).

Tyto zdánlivě protichůdné výsledky naznačují, že $\alpha 7$ nAChR pomáhají regulovat emoční chování tím, že obnovují rovnováhu v mozkových obvodech (Mineur et al., 2023). Účinky antagonismu nebo agonismu těchto receptorů na stresové chování tedy pravděpodobně závisí na stavu jedince (Mineur et al., 2018). Například blokování $\alpha 7$ nAChR receptorů může zvrátit stresové chování způsobené vysokou hladinou ACh (Mineur et al., 2018), zatímco aktivace těchto receptorů může zvrátit depresivní chování způsobené jeho dysregulací (Mineur et al., 2023).

5 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo shrnout poznatky o významu nAChR v patogenezi deprese a jejich potenciální roli v léčbě této psychické poruchy. Výzkumy naznačují, že manipulace s nAChR, ať už jejich blokováním nebo aktivací, může mít významný vliv na synaptickou plasticitu a emoční chování. Bylo zjištěno, že jak antagonismus, tak agonismus těchto receptorů může mít terapeutické účinky na depresi a úzkostné poruchy, což naznačuje, že nAChR by mohly být důležitým cílem pro nové antidepresivní léčby.

Nicméně, poznatky o nAChR a jejich úloze v depresi jsou stále nedostatečné. Zejména je zapotřebí další výzkum k úplnému pochopení molekulárních mechanismů, kterými tyto receptory ovlivňují synaptickou plasticitu a emoční chování. Dále je třeba lépe porozumět rozdílům mezi jednotlivými podtypy nAChR a jejich specifickým rolím v různých částech mozku. Aktuální směry výzkumu se zaměřují na detailnější studium molekulárních mechanismů nAChR v kontextu synaptické plasticity, vyvinutí nových farmakologických látek, které specificky cílí na různé podtypy nAChR, a klinické studie zkoumající účinky těchto látek na pacienty s depresí a úzkostnými poruchami.

Zpracování zdrojů a shrnutí poznatků o významu nAChR v depresi ukázalo, že tyto receptory hrají klíčovou roli v regulaci nálady a reakci na antidepresiva. Manipulace s nAChR tak představuje slibný směr ve výzkumu deprese a její léčby, který může přinést nové možnosti v léčbě depresivních poruch.

6 Seznam literatury

Sekundární citace (rešerše) jsou označeny *

- Albuquerque, E.X., Pereira, E.F.R., Alkondon, M., Rogers, S.W., 2009. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function*. *Physiol. Rev.* 89, 73–120. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2008>
- Alzarea, S., Rahman, S., 2019. Alpha-7 nicotinic receptor allosteric modulator PNU120596 prevents lipopolysaccharide-induced anxiety, cognitive deficit and depression-like behaviors in mice. *Behav. Brain Res.* 366, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.019>
- Andreasen, J.T., Henningsen, K., Bate, S., Christiansen, S., Wiborg, O., 2011. Nicotine reverses anhedonic-like response and cognitive impairment in the rat chronic mild stress model of depression: comparison with sertraline. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 25, 1134–1141. <https://doi.org/10.1177/02698811110391831>
- Auerbach, A., 2020. Pathways for nicotinic receptor desensitization. *J. Gen. Physiol.* 152, e202012639. <https://doi.org/10.1085/jgp.202012639>
- Auerbach, A., Akk, G., 1998. Desensitization of Mouse Nicotinic Acetylcholine Receptor Channels. *J. Gen. Physiol.* 112, 181–197. <https://doi.org/10.1085/jgp.112.2.181>
- Auta, J., Lecca, D., Nelson, M., Guidotti, A., Overstreet, D.H., Costa, E., Javaid, J.I., 2000. Expression and function of striatal nAChRs differ in the Flinders sensitive (FSL) and resistant (FRL) rat lines. *Neuropharmacology* 39, 2624–2631. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00082-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00082-4)
- Boden, J.M., Fergusson, D.M., Horwood, L.J., 2010. Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. *Br. J. Psychiatry* 196, 440–446. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.065912>
- Brody, A.L., Mandelkern, M.A., London, E.D., Olmstead, R.E., Farahi, J., Scheibal, D., Jou, J., Allen, V., Tiongson, E., Chefer, S.I., Koren, A.O., Mukhin, A.G., 2006. Cigarette Smoking Saturates Brain $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 907. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.907>
- Cachelin, A.B., Colquhoun, D., 1989. Desensitization of the acetylcholine receptor of frog end-plates measured in a Vaseline-gap voltage clamp. *J. Physiol.* 415, 159–188. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017717>
- Chatterjee, S., Santos, N., Holgate, J., Haass-Koffler, C.L., Hopf, F.W., Kharazia, V., Lester, H., Bonci, A., Bartlett, S.E., 2013. The $\alpha 5$ Subunit Regulates the Expression and

- Function of $\alpha 4^*$ -Containing Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Ventral-Tegmental Area. *PLoS ONE* 8, e68300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068300>
- Caldarone, B.J., Harrist, A., Cleary, M.A., Beech, R.D., King, S.L., Picciotto, M.R., 2004. High-affinity nicotinic acetylcholine receptors are required for antidepressant effects of amitriptyline on behavior and hippocampal cell proliferation. *Biol. Psychiatry* 56, 657–664. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.010>
- Cosgrove, K.P., Batis, J., Bois, F., Maciejewski, P.K., Esterlis, I., Kloczynski, T., Stiklus, S., Krishnan-Sarin, S., O'Malley, S., Perry, E., Tamagnan, G., Seibyl, J.P., Staley, J.K., 2009. $\beta 2$ -Nicotinic Acetylcholine Receptor Availability During Acute and Prolonged Abstinence From Tobacco Smoking. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 666. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.41>
- Dilsaver, S.C., Snider, R.M., Alessi, N.E., 1986. Stress induces supersensitivity of a cholinergic system in rats. *Biol. Psychiatry* 21, 1093–1096. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(86\)90294-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(86)90294-5)
- Doran, N., Dubrava, S., Anthenelli, R.M., 2019. Effects of Varenicline, Depressive Symptoms, and Region of Enrollment on Smoking Cessation in Depressed Smokers. *Nicotine Tob. Res.* 21, 156–162. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty033>
- Drysdale, A.T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R.N., Zebly, B., Oathes, D.J., Etkin, A., Schatzberg, A.F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H.S., Gunning, F.M., Alexopoulos, G.S., Fox, M.D., Pascual-Leone, A., Voss, H.U., Casey, B., Dubin, M.J., Liston, C., 2017. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat. Med.* 23, 28–38. <https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- Duan, J., Lozada, A.F., Gou, C., Xu, J., Chen, Y., Berg, D.K., 2015. Nicotine recruits glutamate receptors to postsynaptic sites. *Mol. Cell. Neurosci.* 68, 340–349. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.09.002>
- Dulawa, S.C., Janowsky, D.S., 2019. Cholinergic regulation of mood: from basic and clinical studies to emerging therapeutics*. *Mol. Psychiatry* 24, 694–709. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0219-x>
- Duman, R.S., Aghajanian, G.K., 2012. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets*. *Science* 338, 68–72. <https://doi.org/10.1126/science.1222939>

- Fayuk, D., Yakel, J.L., 2007. Dendritic Ca²⁺ signalling due to activation of α 7-containing nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. *J. Physiol.* 582, 597–611. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.135319>
- Fayuk, D., Yakel, J.L., 2005. Ca²⁺ permeability of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal CA1 interneurons. *J. Physiol.* 566, 759–768. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.089789>
- Feduccia, A.A., Chatterjee, S., Bartlett, S.E., 2012. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: neuroplastic changes underlying alcohol and nicotine addictions. *Front. Mol. Neurosci.* 5. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00083>
- Fenster, C.P., Beckman, M.L., Parker, J.C., Sheffield, E.B., Whitworth, T.L., Quick, M.W., Lester, R.A., 1999. Regulation of alpha4beta2 nicotinic receptor desensitization by calcium and protein kinase C. *Mol. Pharmacol.* 55, 432–443.
- Franke, C., Parnas, H., Hovav, G., Dudel, J., 1993. A molecular scheme for the reaction between acetylcholine and nicotinic channels. *Biophys. J.* 64, 339–356. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(93\)81374-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81374-2)
- Fujii, S., Sumikawa, K., 2001. Nicotine accelerates reversal of long-term potentiation and enhances long-term depression in the rat hippocampal CA1 region. *Brain Res.* 894, 340–346. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02058-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02058-3)
- Gentile, A., Bianco, A., Nordström, A., Nordström, P., 2021. Use of alcohol, drugs, inhalants, and smoking tobacco and the long-term risk of depression in men: A nationwide Swedish cohort study from 1969–2017. *Drug Alcohol Depend.* 221, 108553. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108553>
- Gibbons, R.D., Mann, J.J., 2013. Varenicline, Smoking Cessation, and Neuropsychiatric Adverse Events. *Am. J. Psychiatry* 170, 1460–1467. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121599>
- Gielow, M.R., Zaborszky, L., 2017. The Input-Output Relationship of the Cholinergic Basal Forebrain. *Cell Rep.* 18, 1817–1830. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.060>
- Goldwater, D.S., Pavlides, C., Hunter, R.G., Bloss, E.B., Hof, P.R., McEwen, B.S., Morrison, J.H., 2009. Structural and functional alterations to rat medial prefrontal cortex following chronic restraint stress and recovery. *Neuroscience* 164, 798–808. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.053>
- Gotti, C., Clementi, F., 2004. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology*. *Prog. Neurobiol.* 74, 363–396. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.09.006>

- Gu, Z., Lamb, P.W., Yakel, J.L., 2012. Cholinergic Coordination of Presynaptic and Postsynaptic Activity Induces Timing-Dependent Hippocampal Synaptic Plasticity. *J. Neurosci.* 32, 12337–12348. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2129-12.2012>
- Gu, Z., Yakel, J.L., 2011. Timing-Dependent Septal Cholinergic Induction of Dynamic Hippocampal Synaptic Plasticity. *Neuron* 71, 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.026>
- Hannestad, J.O., Cosgrove, K.P., DellaGioia, N.F., Perkins, E., Bois, F., Bhagwagar, Z., Seibyl, J.P., McClure-Begley, T.D., Picciotto, M.R., Esterlis, I., 2013. Changes in the Cholinergic System between Bipolar Depression and Euthymia as Measured with [123I]5IA Single Photon Emission Computed Tomography. *Biol. Psychiatry* 74, 768–776. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.04.004>
- Haro, R., Drucker-Colín, R., 2004. Effects of long-term administration of nicotine and fluoxetine on sleep in depressed patients. *Arch. Med. Res.* 35, 499–506. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2004.11.010>
- Holmes, S.E., Scheinost, D., Finnema, S.J., Naganawa, M., Davis, M.T., DellaGioia, N., Nabulsi, N., Matuskey, D., Angarita, G.A., Pietrzak, R.H., Duman, R.S., Sanacora, G., Krystal, J.H., Carson, R.E., Esterlis, I., 2019. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nat. Commun.* 10, 1529. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09562-7>
- Iñiguez, S.D., Aubry, A., Riggs, L.M., Alipio, J.B., Zanca, R.M., Flores-Ramirez, F.J., Hernandez, M.A., Nieto, S.J., Musheyev, D., Serrano, P.A., 2016. Social defeat stress induces depression-like behavior and alters spine morphology in the hippocampus of adolescent male C57BL/6 mice. *Neurobiol. Stress* 5, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.07.001>
- Janowsky, D., Davis, J., El-Yousef, M.K., Sekerke, H.J., 1972. A CHOLINERGIC-ADRENERGIC HYPOTHESIS OF MANIA AND DEPRESSION. *The Lancet* 300, 632–635. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)93021-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)93021-8)
- Ji, D., Lape, R., Dani, J.A., 2001. Timing and Location of Nicotinic Activity Enhances or Depresses Hippocampal Synaptic Plasticity. *Neuron* 31, 131–141. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00332-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00332-4)
- Katz, B., Thesleff, S., 1957. A study of the ‘desensitization’ produced by acetylcholine at the motor end-plate. *J. Physiol.* 138, 63–80. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1957.sp005838>

- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., 2003. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, 3095. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Khiroug, S.S., Harkness, P.C., Lamb, P.W., Sudweeks, S.N., Khiroug, L., Millar, N.S., Yakel, J.L., 2002. Rat nicotinic ACh receptor $\alpha 7$ and $\beta 2$ subunits co-assemble to form functional heteromeric nicotinic receptor channels. *J. Physiol.* 540, 425–434. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013847>
- Krishnan, V., Han, M.-H., Graham, D.L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S.J., LaPlant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D.C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T.A., Neve, R.L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A.J., Self, D.W., Lee, F.S., Tamminga, C.A., Cooper, D.C., Gershenfeld, H.K., Nestler, E.J., 2007. Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell* 131, 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>
- Kuryatov, A., Onksen, J., Lindstrom, J., 2008. Roles of Accessory Subunits in $\alpha 4\beta 2$ * Nicotinic Receptors. *Mol. Pharmacol.* 74, 132–143. <https://doi.org/10.1124/mol.108.046789>
- Le Novere, N., Changeux, J.-P., 1995. Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine receptor: An example of multigene family in excitable cells. *J. Mol. Evol.* 40, 155–172. <https://doi.org/10.1007/BF00167110>
- Lee, H.-K., Takamiya, K., Han, J.-S., Man, H., Kim, C.-H., Rumbaugh, G., Yu, S., Ding, L., He, C., Petralia, R.S., Wenthold, R.J., Gallagher, M., Huganir, R.L., 2003. Phosphorylation of the AMPA Receptor GluR1 Subunit Is Required for Synaptic Plasticity and Retention of Spatial Memory. *Cell* 112, 631–643. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00122-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00122-3)
- LeGates, T.A., Kivarta, M.D., Tooley, J.R., Francis, T.C., Lobo, M.K., Creed, M.C., Thompson, S.M., 2018. Reward behaviour is regulated by the strength of hippocampus–nucleus accumbens synapses. *Nature* 564, 258–262. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0740-8>
- Li, N., Lee, B., Liu, R.-J., Banasr, M., Dwyer, J.M., Iwata, M., Li, X.-Y., Aghajanian, G., Duman, R.S., 2010. mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *Science* 329, 959–964. <https://doi.org/10.1126/science.1190287>

- Luscher, C., Malenka, R.C., 2012. NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a005710–a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>
- McClernon, F.J., Hiott, F.B., Westman, E.C., Rose, J.E., Levin, E.D., 2006. Transdermal nicotine attenuates depression symptoms in nonsmokers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl.)* 189, 125–133. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0516-y>
- Mineur, Y.S., Fote, G.M., Blakeman, S., Cahuzac, E.L.M., Newbold, S.A., Picciotto, M.R., 2016. Multiple Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes in the Mouse Amygdala Regulate Affective Behaviors and Response to Social Stress. *Neuropsychopharmacology* 41, 1579–1587. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.316>
- Mineur, Y.S., Mose, T.N., Blakeman, S., Picciotto, M.R., 2018. Hippocampal $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors contribute to modulation of depression-like behaviour in C57BL/6J mice. *Br. J. Pharmacol.* 175, 1903–1914. <https://doi.org/10.1111/bph.13769>
- Mineur, Y.S., Soares, A.R., Etherington, I.M., Abdulla, Z.I., Picciotto, M.R., 2023. Pathophysiology of nAChRs: Limbic circuits and related disorders*. *Pharmacol. Res.* 191, 106745. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106745>
- Miyazawa, A., Fujiyoshi, Y., Unwin, N., 2003. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature* 423, 949–955. <https://doi.org/10.1038/nature01748>
- Moda-Sava, R.N., Murdock, M.H., Parekh, P.K., Fetcho, R.N., Huang, B.S., Huynh, T.N., Witzum, J., Shaver, D.C., Rosenthal, D.L., Alway, E.J., Lopez, K., Meng, Y., Nellissen, L., Grosenick, L., Milner, T.A., Deisseroth, K., Bito, H., Kasai, H., Liston, C., 2019. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science* 364, eaat8078. <https://doi.org/10.1126/science.aat8078>
- Moustafa, A.F., Testa, S., Rodriguez, D., Pianin, S., Audrain-McGovern, J., 2021. Adolescent depression symptoms and e-cigarette progression. *Drug Alcohol Depend.* 228, 109072. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109072>
- Mukhin, A.G., Kimes, A.S., Chefer, S.I., Matochik, J.A., Contoreggi, C.S., Horti, A.G., Vaupel, D.B., Pavlova, O., Stein, E.A., 2008. Greater Nicotinic Acetylcholine Receptor Density in Smokers Than in Nonsmokers: A PET Study with 2-¹⁸F-FA-85380. *J. Nucl. Med.* 49, 1628–1635. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.050716>

- Murrough, J.W., Iosifescu, D.V., Chang, L.C., Al Jurdi, R.K., Green, C.E., Perez, A.M., Iqbal, S., Pillemer, S., Foulkes, A., Shah, A., Charney, D.S., Mathew, S.J., 2013. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry* 170, 1134–1142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>
- Overstreet, D.H., Rezvani, A.H., Janowsky, D.S., 1990. Impaired active avoidance responding in rats selectively bred for increased cholinergic function. *Physiol. Behav.* 47, 787–788. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90097-N](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90097-N)
- Pan, N.C., Zhang, T., Hu, S., Liu, C., Wang, Y., 2021. Fast desensitization of acetylcholine receptors induced by a spider toxin. *Channels* 15, 507–515. <https://doi.org/10.1080/19336950.2021.1961459>
- Papke, R.L., 2014. Merging old and new perspectives on nicotinic acetylcholine receptors*. *Biochem. Pharmacol.* 89, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.029>
- Papke, R.L., Horenstein, N.A., 2021. Therapeutic Targeting of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors*. *Pharmacol. Rev.* 73, 1118–1149. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000097>
- Papke, R.L., Stokes, C., 2023. Insights Into the Differential Desensitization of $\alpha 4 \beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Isoforms Obtained With Positive Allosteric Modulation of Mutant Receptors. *Mol. Pharmacol.* 103, 63–76. <https://doi.org/10.1124/molpharm.122.000591>
- Parekh, P.K., Johnson, S.B., Liston, C., 2022. Synaptic Mechanisms Regulating Mood State Transitions in Depression. *Annu. Rev. Neurosci.* 45, 581–601. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-110920-040422>
- Paylor, R., Nguyen, M., Crawley, J.N., Patrick, J., Beaudet, A., Orr-Urtreger, A., 1998. Alpha7 nicotinic receptor subunits are not necessary for hippocampal-dependent learning or sensorimotor gating: a behavioral characterization of $\alpha 7$ -deficient mice. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 5, 302–316.
- Placzek, A.N., Zhang, T.A., Dani, J.A., 2009. Nicotinic mechanisms influencing synaptic plasticity in the hippocampus*. *Acta Pharmacol. Sin.* 30, 752–760. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.39>
- Post, R.M., Denicoff, K.D., Leverich, G.S., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Suppes, T.M., Rush, A.J., Keck, P.E., McElroy, S.L., Luckenbaugh, D.A., Pollio, C., Kupka, R., Nolen, W.A., 2003. Morbidity in 258 Bipolar Outpatients Followed for 1 Year With Daily

- Prospective Ratings on the NIMH Life Chart Method. *J. Clin. Psychiatry* 64, 680–690. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0610>
- Pucilowski, O., Overstreet, D.H., Rezvani, A.H., Janowsky, D.S., 1993. Chronic mild stress-induced anhedonia: Greater effect in a genetic rat model of depression. *Physiol. Behav.* 54, 1215–1220. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90351-F](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90351-F)
- Rabenstein, R.L., Caldarone, B.J., Picciotto, M.R., 2006. The nicotinic antagonist mecamylamine has antidepressant-like effects in wild-type but not β 2- or α 7-nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 189, 395–401. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0568-z>
- Rosenkranz, J.A., Venheim, E.R., Padival, M., 2010. Chronic Stress Causes Amygdala Hyperexcitability in Rodents. *Biol. Psychiatry* 67, 1128–1136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.008>
- Rubin, R.T., Rhodes, M.E., Miller, T.H., Jakab, R.L., Czambel, R.K., 2006. Sequence of pituitary–adrenal cortical hormone responses to low-dose physostigmine administration in young adult women and men. *Life Sci.* 79, 2260–2268. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.07.023>
- Salas, R., Pieri, F., Fung, B., Dani, J.A., De Biasi, M., 2003. Altered Anxiety-Related Responses in Mutant Mice Lacking the β 4 Subunit of the Nicotinic Receptor. *J. Neurosci.* 23, 6255–6263. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-15-06255.2003>
- Saricicek, A., Esterlis, I., Maloney, K.H., Mineur, Y.S., Ruf, B.M., Muralidharan, A., Chen, J.I., Cosgrove, K.P., Kerestes, R., Ghose, S., Tamminga, C.A., Pittman, B., Bois, F., Tamagnan, G., Seibyl, J., Picciotto, M.R., Staley, J.K., Bhagwagar, Z., 2012. Persistent β 2 *-Nicotinic Acetylcholinergic Receptor Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Am. J. Psychiatry* 169, 851–859. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101546>
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Mintun, M.A., 2001. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol. Psychiatry* 50, 651–658. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01263-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01263-X)
- Shiffman, S., Ferguson, S.G., Gwaltney, C.J., Balabanis, M.H., Shadel, W.G., 2006. Reduction of abstinence-induced withdrawal and craving using high-dose nicotine replacement therapy. *Psychopharmacology (Berl.)* 184, 637–644. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0184-3>

- Shirayama, Y., Chen, A.C.-H., Nakagawa, S., Russell, D.S., Duman, R.S., 2002. Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. *J. Neurosci.* 22, 3251–3261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03251.2002>
- Smail, M.A., Soles, J.L., Karwoski, T.E., Rubin, R.T., Rhodes, M.E., 2018. Sexually diergic hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to selective and non-selective muscarinic antagonists prior to cholinergic stimulation by physostigmine in rats. *Brain Res. Bull.* 137, 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.11.002>
- Soliman, F., Glatt, C.E., Bath, K.G., Levita, L., Jones, R.M., Pattwell, S.S., Jing, D., Tottenham, N., Amso, D., Somerville, L.H., Voss, H.U., Glover, G., Ballon, D.J., Liston, C., Teslovich, T., Van Kempen, T., Lee, F.S., Casey, B.J., 2010. A Genetic Variant BDNF Polymorphism Alters Extinction Learning in Both Mouse and Human. *Science* 327, 863–866. <https://doi.org/10.1126/science.1181886>
- Staley, J.K., Krishnan-Sarin, S., Cosgrove, K.P., Krantzler, E., Frohlich, E., Perry, E., Dubin, J.A., Estok, K., Brenner, E., Baldwin, R.M., Tamagnan, G.D., Seibyl, J.P., Jatlow, P., Picciotto, M.R., London, E.D., O'Malley, S., Van Dyck, C.H., 2006. Human Tobacco Smokers in Early Abstinence Have Higher Levels of $\beta 2$ * Nicotinic Acetylcholine Receptors than Nonsmokers. *J. Neurosci.* 26, 8707–8714. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0546-06.2006>
- Süer, C., Yıldız, N., Barutçu, Ö., Tan, B., Dursun, N., 2021. Long-term depression-related tau phosphorylation is enhanced by methylene blue in healthy rat hippocampus. *Pharmacol. Rep.* 73, 828–840. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00254-y>
- Terry, A.V., Jones, K., Bertrand, D., 2023. Nicotinic acetylcholine receptors in neurological and psychiatric diseases. *Pharmacol. Res.* 191, 106764. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106764>
- Tizabi, Y., Rezvani, A.H., Russell, L.T., Tyler, K.Y., Overstreet, D.H., 2000. Depressive Characteristics of FSL Rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66, 73–77. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(00\)00236-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(00)00236-7)
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>

- Vicens, P., Ribes, D., Heredia, L., Torrente, M., Domingo, J.L., 2013. Motor and Anxiety Effects of PNU-282987, An Alpha7 Nicotinic Receptor Agonist, and Stress in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 10, 516–523. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990130>
- Vyas, A., Pillai, A.G., Chattarji, S., 2004. Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience* 128, 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.07.013>
- Weng, S.-M., McLeod, F., Bailey, M.E.S., Cobb, S.R., 2011. Synaptic plasticity deficits in an experimental model of rett syndrome: long-term potentiation saturation and its pharmacological reversal. *Neuroscience* 180, 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.061>
- Whitlock, J.R., Heynen, A.J., Shuler, M.G., Bear, M.F., 2006. Learning Induces Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *Science* 313, 1093–1097. <https://doi.org/10.1126/science.1128134>
- Wilke, S.A., Lavi, K., Byeon, S., Donohue, K.C., Sohal, V.S., 2022. Convergence of Clinically Relevant Manipulations on Dopamine-Regulated Prefrontal Activity Underlying Stress Coping Responses. *Biol. Psychiatry* 91, 810–820. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.008>
- Wise, T., Patrick, F., Meyer, N., Mazibuko, N., Oates, A.E., Van Der Bijl, A.H.M., Danjou, P., O'Connor, S.M., Doolin, E., Wooldridge, C., Rathjen, D., Macare, C., Williams, S.C.R., Perkins, A., Young, A.H., 2020. Cholinergic Modulation of Disorder-Relevant Neural Circuits in Generalized Anxiety Disorder. *Biol. Psychiatry* 87, 908–915. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.013>
- Wittenberg, R.E., Wolfman, S.L., De Biasi, M., Dani, J.A., 2020. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction*. *Neuropharmacology* 177, 108256. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108256>
- Yakel, J.L., 2014. Nicotinic ACh receptors in the hippocampal circuit; functional expression and role in synaptic plasticity*. *J. Physiol.* 592, 4147–4153. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.273896>