

Abstract

Successful social interaction involves reciprocal contact with other individuals and requires well-orchestrated responses from interaction partners. In social species, specialized brain areas and neural networks ('social brain') mediate social interaction and allow individuals to survive and thrive. Dysfunctions of these brain networks result in decreased motivation to initiate social interaction and/or incapacity to communicate and understand social information, which causes problems with maintaining social interaction. Different mental disorders affect various aspects of social interactions. However, the neuronal circuits underlying the initiation and maintenance of social contact have yet to be discovered. As one of the primary hypotheses explaining social dysfunctions is a deficiency in reward processing, one of the promising targets to treat social impairments are neuronal circuits known to process rewards.

Here, I investigated the neuronal circuit comprising the anterior cingulate cortex (ACC), orbitofrontal cortex (OFC), central amygdala (CeA), and ventral tegmental area (VTA) to verify their role in the initiation and maintenance of social interaction. Further, I tested the specificity of these circuits in social interaction by comparing their role in social interaction and food motivation. I found that the CeA cells activated by social interaction or food rewards receive projections from the ACC and OFC. Next, I discovered that chemogenetic inhibition of the ACC-CeA projection modulates the maintenance of social interaction but not the initiation of social interaction. On the other hand, inhibition of the OFC-CeA projection diminished both the social approach and the maintenance of social contact. Inhibition of either projections decreases food motivation. Further, using a c-fosdependent construct containing opsins that targets behaviorally activated neurons, I labeled the CeA cells involved in social and food reward. Optogenetic manipulations revealed that the functional overlap between these circuits is limited. To identify the CeA outputs that can be specific to social interaction, I used chemogenetic manipulations. I found that the CeA-VTA projection and the

dopaminergic VTA-ACC and VTA-OFC pathways are involved in social interaction but not food motivation. Moreover, I identified the CeA-VTA and VTA-ACC projections as critical for initiating social contact and the CeA-VTA for maintaining it. Unlike most published studies, I define the circuits regulating appetitive social behaviors by their functional connectivity with other structures rather than the markers they express. Such defined neuronal circuits could serve as therapeutic targets for rescuing social deficits.

Streszczenie

Udane interakcje społeczne wymagają wzajemnego kontaktu pomiędzy osobnikami, podczas którego partnerzy muszą w dobrze zsynchronizowany sposób przekazywać i odbierać informacje społeczne. U gatunków społecznych, obszary mózgu, jak i połączenia między nimi, zaangażowane w kontakty z innymi (tzw. „mózg społeczny”) pełnią istotną rolę zarówno w rozwoju, jak i przeżyciu osobnika. Dysfunkcje tych sieci mózgowych skutkują obniżoną motywacją do inicjowania interakcji społecznych i/lub niemożnością komunikowania się i rozumienia informacji społecznych, co powoduje problemy z utrzymaniem interakcji społecznych i budowaniem więzi między osobnikami. W różnych zaburzeniach neuropsychicznych trudności z nawiązywaniem i utrzymywaniem interakcji społecznej mogą występować w różnym nasileniu. Jednak obwody neuronalne leżące u podstaw inicjowania i utrzymywania kontaktów społecznych nie zostały jeszcze dobrze poznane. Zgodnie z jedną z wiodących hipotez tłumaczących dysfunkcje interakcji społecznych, deficyty w podejmowaniu interakcji z innymi spowodowane są problemami z przetwarzaniem informacji o nagrodzie. Z tego względu jednym z obiecujących celów badań są obwody neuronalne tworzące tzw. układ nagrody.

W swojej pracy zbadałam obwód neuronalny obejmujący przednią korę zakrętu obręczy (ang. anterior cingulate cortex, ACC), korę oczodołowo-czołową (ang. orbitofrontal cortex, OFC), jądro środkowe ciała migdałowatego (ang. central amygdala, CeA) i brzuszny obszar nakrywki (ang. ventral tegmental area, VTA), aby zweryfikować ich rolę w inicjowaniu i utrzymywaniu interakcji społecznych. Dodatkowo, rozróżniłam udział tych obwodów w koordynowaniu odpowiedzi na nagrodę społeczną i pokarmową. Poprzez wyciszenie projekcji ACC-CeA za pomocą technik chemogenetycznych odkryłam, że pełni ona istotną rolę w utrzymywaniu interakcji społecznej, ale nie zmienia motywacji do ich rozpoczynania. Natomiast projekcja OFC-CeA jest istotna dla obu etapów, zarówno rozpoczęcia, jak i utrzymania interakcji. Następnie, wykorzystując

techniki optogenetyczne wykazałam, że populacje komórek w CeA zaangażowane w pozytywne interakcje społeczne i nagrodę pokarmową są różne. Zbadanie połączeń pomiędzy CeA-VTA oraz dopaminergicznych połączeń między VTA11 ACC oraz VTA-OFC wykazało ich istotną rolę w interakcjach społecznych, ale nie w reakcjach na nagrodę pokarmową. Ponadto wykazałam, że projekcje CeA-VTA oraz VTA-ACC są istotne dla nawiązywania interakcji społecznych, a projekcja CeA-VTA jest niezbędna dla ich utrzymania. W przeciwieństwie do większości opublikowanych badań definiuję obwody regulujące apetytywne zachowania społeczne na podstawie ich funkcjonalnych połączeń z innymi strukturami, a nie markerów, które wyrażają. Tak zdefiniowane obwody neuronalne mogą w przyszłości służyć jako cele terapeutyczne w terapiach deficytów zachowań społecznych.