

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU**

### **1. CEL PROJEKTU**

Obserwowany ostatnio znaczny wzrost liczby przypadków autyzmu, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) czy trudności w uczeniu się i agresji zwrócił uwagę badaczy i klinicystów na występujące w środowisku substancje hormonalnie czynne i ich możliwy wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego. Dowiedziono, że oprócz zaburzenia funkcji endokrynnych i działania jak „*endocrine disrupting chemicals*”, wiele z tych substancji upośledza neuroprzebieżność i tworzenie sieci neuronalnych, a więc działa jak „*neural disrupting chemicals*”. W jednym z najnowszych rankingów zanieczyszczeń organicznych za potencjalnie najbardziej niebezpieczne uchodzą związki perfluorowane. Natomiast substancje antybakteryjne jak np. triklokarban (3,4,4'-trichlorocarbanilid) sytuują się w połowie stawki, ale znacznie przed bisfenolem A (BPA) i estrami ftalanów. Triklokarban ma działanie antybakteryjne i jest wykorzystywany jako dodatek m.in. do środków czystości i higieny osobistej, a także ubrań i plastiku, a nawet smoczków dla niemowląt. Do najbardziej toksycznych substancji zaliczany jest obecnie dichlorodifenylodichloroetylen (DDE), który jest metabolitem pestycydu DDT (dichlorodifenylotrchloroetan) stosowanego nadal w krajach zagrożonych malarią. DDE łatwo przenika przez skórę i pokonuje barierę krew-mózg, a także akumuluje się w organizmie, zwłaszcza w tkance tłuszczowej i mózgu.

Mimo dowodów na obecność triklokarbanu i DDE w tkankach człowieka, wiedza na temat wpływu tych substancji na układ nerwowy, zwłaszcza na wczesnych etapach rozwoju, jest niewielka. Brakuje również systematycznych i kompleksowych danych dotyczących mechanizmów działania triklokarbanu i DDE, zarówno w odniesieniu do procesów apoptozy i autofagii, jak i receptorów dla estrogenów (ER $\alpha$ , ER $\beta$ , GPR30), węglowodorów aromatycznych (AhR) i androstanu (CAR). Proponowany projekt podejmuje tematykę toksyczności rozwojowej polegającej na zaburzeniu homeostazy rozwijających się komórek nerwowych i całego organizmu poprzez narażenie na czynniki środowiskowe, jakimi są triklokarban i DDE. W ten sposób projekt wpisuje się w koncepcję badań zmierzających do identyfikacji występujących w środowisku antropogenicznych czynników ryzyka i ich skutków zdrowotnych.

### **2. BADANIA REALIZOWANE W PROJEKCIE**

Badania będą prowadzone *in vitro*, na pierwotnych hodowlach embrionalnych komórek nerwowych myszy, oraz *in vivo*, na miesięcznych zwierzętach poddanych prenatalnej ekspozycji na triklokarban i DDE. Pozwoli to uwzględnić aspekt neurorozwojowy w patomechanizmach działania wybranych substancji. Co więcej, dzięki zastosowaniu modelu *in vitro* zmniejszy się liczba zwierząt laboratoryjnych wykorzystanych do badań.

Podstawowa hipoteza badawcza zakłada, że triklokarbanu i DDE działają neurotoksycznie, indukują apoptozę i zaburzają autofagię. Tym procesom towarzyszy zmiana statusu epigenetycznego, aktywacja receptorów AhR i CAR oraz upośledzenie receptorów ER $\alpha$ , ER $\beta$  i GPR30. Szczególna wartość proponowanych badań polega na uwzględnieniu aspektu neurorozwojowego przez połączenie modelu *in vitro* z modelem *in vivo*, a także na zastosowaniu nowoczesnych metod, w tym analiz molekularnych i epigenetycznych oraz wyciszania ekspresji genów przez specyficzne siRNA.

### **3. POWODY PODJĘCIA TEMATYKI BADAWCZEJ**

Idea projektu jest w pełni oryginalna, a polega na zbadaniu efektów działania triklokarbanu i DDE w komórkach nerwowych myszy i powiązaniu ich z procesami apoptozy i autofagii, metylacją DNA oraz szlakami angażującymi receptory dla estrogenów, węglowodorów aromatycznych i androstanu. Poznanie tych mechanizmów jest ważne przede wszystkim dlatego, że poprzez zmianę profilu epigenetycznego oraz zaburzenie procesów apoptozy i autofagii triklokarban i DDE mogą upośledzać neurorozwoj i/lub przyczyniać się do neurodegeneracji. Co więcej, interakcje triklokarbanu i DDE ze szlakami receptorów dla estrogenów, węglowodorów aromatycznych i androstanu we wczesnym okresie rozwoju mogą być powodem zaburzeń ujawniających się w dojrzałym układzie nerwowym.

Realizacja projektu stwarza perspektywę zrozumienia neurorozwojowych patomechanizmów działania triklokarbanu i DDE na poziomie komórki i organizmu. Pozwoli też rozpoznać zagrożenia związane z narażeniem na triklokarban i DDE, co może mieć wpływ na ograniczenie stosowania tych substancji oraz znalezienie skutecznych sposobów ochrony komórek nerwowych przed ich szkodliwym działaniem.