

Dane epidemiologiczne alarmują, że współcześnie jedną z głównych przyczyn zgonów i niepełnosprawności na świecie są choroby układu krążenia. Konsekwencje społeczne i ekonomiczne zmuszają nas do poszukiwania oraz analizy czynników ryzyka rozwoju tych zaburzeń. Pomimo iż udział podłoża psychicznego w rozwoju i przebiegu chorób sercowo-naczyniowych jest badany od wielu lat, to wciąż podejmuje się próby wyjaśnienia roli czynników psychospołecznych w kontekście etiologii tych chorób. Dostępne dane kliniczne jednoznacznie wskazują, że traumatyczne oraz stresujące zdarzenia doświadczone we wczesnym okresie życia (z ang. *early-life stress*, ELS) zwiększają ryzyko wystąpienia przewlekłych problemów zdrowotnych w życiu dorosłym. Choroby te objawiają się w późniejszym okresie życia, pomimo iż wiele z nich prawdopodobnie ma swoje początki na etapie rozwoju organizmu. Możemy do nich zaliczyć wspomniane choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzycę oraz choroby psychiczne (depresja, choroba afektywna dwubiegunowa) i neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera i Parkinsona). Dane opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia WHO wskazują, że doświadczenie ELS nie tylko zwiększa ryzyko wystąpienia choroby psychicznej, ale również przyczynia się do wcześniejszego wystąpienia jej objawów.

Fizyczną barierę pomiędzy układem krążenia, a tkanką nerwową stanowi bariera krew-mózg (z ang. *blood brain barrier*, BBB). Wiadomo, że jej głównym zadaniem jest odizolowanie ośrodkowego układu nerwowego od bezpośredniego wpływu środowiska zewnętrznego. Coraz częstszy problem medyczny stanowią schorzenia występujące na skutek przerwania jej ciągłości. Charakterystyczną cechą BBB są ściśle połączenia (z ang. *tight junctions*, TJs) między komórkami śródbłonna naczyń krwionośnych, będące naturalną przeszkodą w biernym transporcie szkodliwych substancji z krwi do mózgu. Badania dowodzą, że wraz z wystąpieniem zaburzeń w funkcjonowaniu BBB, zachodzi aktywacja procesów zapalnych w mózgu oraz na obwodzie. Ogólnie ujmując, do odpowiedzi immunologicznej dochodzi pod wpływem działania antygeny na tkankę, co stymuluje wytwarzanie cząstek zapalnych. Najnowsze dane wskazują, że te procesy te mogą leżeć u podłoża wspomnianych schorzeń.

Od niemal dekady nasz zespół pracuje ze zwierzęcym modelem ELS. Procedura oparta jest o codzienną, trzy godzinną separację osesków szczurzych od matki w trakcie dwóch pierwszych tygodni życia. W tym okresie u gryzoni, niektóre struktury mózgu (np. przyśrodkowa kora przedczołowa) są jeszcze w trakcie rozwoju. Tym samym, są one szczególnie wrażliwe na zmiany wywołane działaniem czynników środowiskowych w okresie po porodowym. Nasze dotychczasowe badania sugerują, że ELS może zaburzać rozwój wielu regionów mózgu. Zaliczymy do nich wspomnianą już przyśrodkową korę przedczołową, ale również struktury szczególnie ważne w patologii chorób neurodegeneracyjnych i psychicznych (hipokamp, substancja czarna, pole brzuszne nakrywki, prążkowie).

Podsumowanie powyższych faktów oraz dotychczasowych wyników badań naszego zespołu pozwoliło nam postawić hipotezę badawczą. Przypuszczamy, że w trakcie okresu krytycznego dla rozwoju mózgu, ELS może wpływać na dojrzewanie i funkcjonowanie BBB oraz aktywować procesy zapalne na obwodzie oraz w wspomnianych strukturach mózgu. Kompleksowe badania, zawarte w tym projekcie, będą prowadzone na trzech różnych etapach życia szczura: u młodocianych gryzoni kiedy BBB jest niedojrzała; w okresie przedadolescencyjnym, po uszczelnieniu BBB oraz u osobnika dorosłego. Dodatkowo chcemy sprawdzić, czy doświadczenie ELS uwrażliwia lub uodparnia na działania innych czynników środowiskowych (tj. infekcja) w późniejszym okresie życia. Mając na uwadze różnice płciowe, w naszym projekcie uwzględniliśmy zarówno samce, jak i samice. Głównym celem tego projektu będzie sprawdzenie integralności i funkcjonowania BBB w kontekście ELS. Zatem nasz plan zakłada zbadanie przepuszczalności BBB oraz ciągłość i dystrybucję tworzących ją białek złącz ścisłych. Aktywację śródbłonna BBB, a także markery stanu zapalnego będziemy oceniać na podstawie ekspresji genów oraz białek w mózgu. Co więcej, procesy zapalne będziemy analizować również we krwi, poprzez pomiar poziomu markerów stresu i stanu zapalnego (cytokin prozapalnych, białka C-reaktywnego (CRP)). Panujemy również, przeanalizować czy ELS może wpływać na aktywację komórek mikrogleju, przedstawicieli układu immunologicznego ściśle zaangażowanych w procesy zapalne specyficzne dla mózgu.

Podejmując te badania, oczekujemy, że pozwolą one odpowiedzieć na pytanie: Czy ELS zaburza przepuszczalność BBB oraz współtowarzyszące procesy zapalne, w strukturach ważnych dla chorób neurodegeneracyjnych oraz psychicznych? Tym samym, projekt mógłby pośrednio przyczynić się do poszerzenia dostępnej wiedzy dotyczącej czynników etiologicznych oraz predyspozycji płciowych w kontekście wspomnianych chorób. Obecnie, dostępne testy diagnostyczne oraz małoinwazyjne techniki neuroobrazowania w znacznym stopniu ułatwiają identyfikację dysfunkcji mózgu, BBB oraz stanów zapalnych. Należy szczególnie podkreślić fakt, że czynniki środowiskowe oraz ELS, programują funkcję organizmu i mózgu na całe życie, wywołują nieodwracalne skutki. Zatem, mamy nadzieję, że ten projekt uświadomi społeczeństwu, potrzebę wczesnej diagnostyki i profilaktyki wspomnianych chorób, u dzieci i młodzieży doświadczonych przez ELS. Podsumowując, zaproponowane badania mogą przyczynić się do zwiększenia świadomości oraz wrażliwości społeczeństwa na problem przemocy stosowanej wobec dzieci.