

Z badań klinicznych jednoznacznie wynika, że stresujące i traumatyczne zdarzenia zachodzące we wczesnym okresie życia osobnika (z ang. *early-life stress*, ELS) zwiększają ryzyko chorób psychicznych (np., depresji, lęku) w okresie późniejszym. Uważa się, że ELS zaburza procesy rozwoju i dojrzewania mózgu ale nie są znane pierwotne mechanizmy odpowiedzialne za te zaburzenia. Najnowsze badania wskazują, iż takim pierwotnym mechanizmem może być stres komórkowy wywołany zaburzeniem homeostazy, np. niedotlenieniem, nieprawidłowym poziomem wapnia i glukozy, czy akumulacją niepoprawnie zwiniętych białek. Prowadzi on do aktywacji procesów naprawczych, takich jak stres retikulum endoplazmatycznego (ER) oraz związanej z nim odpowiedzi na niepoprawnie zwinięte białka (z ang. *unfolded-protein response*, UPR). Dzięki stresowi ER i UPR uruchamiana zostaje synteza białek naprawczych i opiekuńczych, których zadaniem jest prawidłowe zwijanie wadliwych białek lub ich degradacja i eliminacja. Działania te zwiększają szansę przeżycia komórki. Jednak w przypadku, gdy stres komórkowy przewyższa możliwości adaptacyjne, ER aktywuje ścieżki prowadzące do śmierci komórkowej. Uważa się, że omawiane procesy są zaangażowane w rozwój różnorodnych schorzeń, od chorób neurodegeneracyjnych (np., choroby Parkinsona i Alzheimerera) po cukrzycę, miażdżycę i choroby autoimmunologiczne. Od niedawna stres ER wiąże się też z chorobami psychicznymi, takimi jak depresja i choroba afektywna dwubiegunowa. Wykazano bowiem zaburzone poziomy białek związanych ze stresem ER w leukocytach i w korze skroniowej pacjentów cierpiących na depresję. Nie mniej wiedza na ten temat jest niewielka. Brakuje też zupełnie danych o wpływie ELS na procesy stresu ER i UPR. Wszystkie powyższe fakty i argumenty skłoniły nas do podjęcia badań, których celem będzie określenie czy ELS aktywuje procesy stresu ER i UPR w przyśrodkowej korze przedczołowej (z ang. *medial prefrontal cortex*, mPFC), czyli w regionie mózgu związanym z rozwojem zaburzeń nastroju i lękowych oraz czy procesy te są odpowiedzialne za powstanie zaburzeń w rozwoju mPFC. W szczególności, planujemy zbadać, czy ELS aktywując procesy stresu ER i UPR podczas istotnego dla dojrzewania mPFC wczesnego okresu postnatalnego: (a) wpływa na przeżywalność i liczbę komórek nerwowych i glejowych, (b) programuje UPR na resztę życia (c), wywołuje objawy depresyjne i lękowe, (d) może być punktem uchwytu terapii lekami przeciwdepresyjnymi, np., fluoksetyną.

Do modelowania ELS w warunkach laboratoryjnych posłuży nam procedura separacji osesków szczurzych od matki (z ang. *maternal separation*, MS) przeprowadzana codziennie w dwóch pierwszych tygodniach życia. Prowadzić będziemy kompleksowe badania na wszystkich etapach ontogenezy, tj. u osesków, adolescentów i osobników dorosłych. Aktywację i programowanie procesów stresu ER i UPR będziemy oceniać na podstawie analizy ekspresji genów i białek związanych z tymi procesami. Badać też będziemy procesy śmierci komórkowej i proliferacji, a także ich wpływ na ostateczną liczbę komórek w mPFC. Planujemy sprawdzić również czy podania fluoksetyny we wczesnym okresie postnatalnym odwracają skutki ELS zarówno na poziomie biochemii mPFC jak i zachowania zwierząt i czy ogólnie fluoksetyna nie zakłóca dojrzewanie mPFC.

Podjęte przez nas badania mogą zwiększyć współczesną wiedzę o mechanizmach powstawania zaburzeń w mPFC wywołanych przez ELS i tym samym przybliżyć nas do zrozumienia podłoża zaburzeń nastroju i lęku. Zaburzenia nastroju i lęk są obecnie dużym problemem medycznym, społecznym i ekonomicznym na całym świecie. Dotykają też dzieci i młodzieży. Jednym z nielicznych leków w terapii depresji i lęku u bardzo młodych osób jest fluoksetyna. Nasze badania mogą przyczynić się również do rozszerzenia wiedzy o mechanizmach i skuteczności działania oraz bezpieczeństwie stosowania fluoksetyny w okresie dojrzewania mózgu. Rozwój małoinwazyjnych metod obrazowania mózgu sprawiają, że identyfikacja dysfunkcji mPFC nie stanowi problemu. Zatem nasze wyniki mogą potencjalnie skłonić do wdrażania profilaktycznych badań u osób z historią ELS i w ten sposób przyczynić się do wczesnej diagnozy i terapii chorób psychicznych. Mając na uwadze fakt, że ELS programuje funkcje organizmu i mózgu na całe życie, mamy również nadzieję, że nasze badania zwiększą świadomość i wrażliwość społeczną na problem wykorzystywania fizycznego, psychicznego i seksualnego dzieci.