

Podstawowym celem proponowanych badań jest sprawdzenie hipotezy zakładającej, że jednym z mechanizmów protekcyjnego efektu inhibitorów deacetylaz histonów (HDACi) – maślanu sodu (SB) i Givinostatu (ITF 2357) podanych po indukcji okołoporodowej hipoksji-ischemii, jest przeciwdziałanie rozwijającej się reakcji zapalnej.

Okołoporodowe stany niedotlenieniowo-niedokrwienne (HI), zwane potocznie asfiksją lub zamartwicą, jeśli nie prowadzą do zgonu noworodka, są przyczyną uszkodzeń mózgu objawiających się przewlekłymi zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak mózgowy porażenie dziecięce, padaczka, niedowłady kurczowe. Okołoporodowe uszkodzenie mózgu jest złożonym procesem, rozwijającym się w okresie kilku godzin do kilku dni, co wskazuje na potencjalną możliwość interwencji terapeutycznej. Pomimo znaczącego postępu wiedzy o mechanizmach patologicznych prowadzących do rozwoju uszkodzenia, dotychczas nie opracowano skutecznej strategii postępowania zmierzającego do zapobiegania lub ograniczenia konsekwencji niedotlenienia. Wyniki badań ostatnich dziesięciu lat wskazują na neuroprotekcyjny efekt inhibitorów deacetylaz histonów (Trichostatyny A, maślanu sodu czy Vorinostatu) podanych przed- lub po indukcji ischemii u dorosłych osobników. Notowano zmniejszenie obszaru uszkodzenia, osłabienie zaburzeń psychomotorycznych oraz znaczące obniżenie ekspresji czynników prozapalnych. W oparciu o te dane wysunęliśmy hipotezę, że zaobserwowany w naszych wcześniejszych badaniach neuroprotekcyjny/neurogeny efekt maślanu sodu podanego po neonatalnej hipoksji-ischemii (Ziemka-Nalecz i wsp. 2017) może być związany, podobnie jak u zwierząt dorosłych, z działaniem przeciwzapalnym. Za indukcję reakcji zapalnej odpowiadają aktywowane komórki mikrogleju oraz makrofagi. Oba typy komórek są źródłem cytokin, chemokin, tlenku azotu i wolnych rodników, które mogą prowadzić do uszkodzenia tkanki nerwowej i zaburzeń neurologicznych. Należy zaznaczyć, że reakcja zapalna ma także pozytywne działanie związane z udziałem komórek mikrogleju w procesach naprawczych. Dualistyczna rola komórek mikrogleju /makrofagów wynika z faktu polaryzacji tych komórek do różnych fenotypów zaangażowanych w różne funkcje. Podczas gdy fenotyp M1 komórek mikrogleju odpowiedzialny jest za produkcję i uwalnianie mediatorów prozapalnych, fenotyp M2, który jest źródłem czynników przeciwzapalnych i troficznych, promuje procesy naprawcze. W oparciu o te dane można postulować, że postępowanie terapeutyczne w przypadkach okołoporodowego uszkodzenia mózgu powinno być ukierunkowane na utrzymanie właściwej równowagi pomiędzy fenotypami komórek M1 i M2. Wyniki badań wstępnych, przeprowadzonych przez nasz zespół wykazały, że podanie maślanu sodu po indukcji neonatalnej hipoksji-ischemii prowadzi do zwiększenia liczebności komórek mikrogleju/makrofagów prezentujących fenotyp M2 i obniżenia ekspresji prozapalnej cytokiny IL-1 β w uszkodzonej półkuli mózgu. Obserwacje te wskazują na pozytywny wpływ maślanu sodu na ograniczenie procesów zapalnych. Dla porównania mechanizmu leżącego u podstaw działania SB (pochodnej kwasu alifatycznego) i inhibitora deacetylaz histonów prezentującego inną niż SB strukturę chemiczną, do programu planowanych badań włączono Givinostat (ITF), pochodną kwasu hydroksamowego. Do chwili obecnej nie żadnych informacji jak działa Givinostat na niedojrzały mózg, jednak dostępne dane wskazują na przeciwzapalne i protekcyjne działanie tego związku w modelu mechanicznego uszkodzenia mózgu (TBI) u dorosłych osobników. Potwierdzenie tych wyników wymaga badań szczegółowych, ujętych w zaproponowanym projekcie. Planujemy przeanalizowanie dynamiki procesu polaryzacji komórek mikrogleju w obu półkulach mózgu (hipoksyjno/ischemicznej i przeciwstawnej), w różnym czasie po indukcji HI u osesków szczura oraz określenie pro- i przeciwzapalnych czynników charakterystycznych dla fenotypu M1 i M2 komórek mikrogleju. Badania *in vivo* będą uzupełnione badaniami *in vitro* prowadzonymi w hodowlach pierwotnych komórek mikrogleju. Pozwolą one na przeanalizowanie efektu działania inhibitorów deacetylaz histonów na ekspresję wybranych czynników zapalnych. Jeśli wyniki badań potwierdzą przeciwzapalny efekt działania obu analizowanych inhibitorów, związki te mogą być w przyszłości uwzględnione, w nowej strategii terapeutycznej w stanach asfiksji okołoporodowej.