

## 1. Cele projektu badawczego / Hipoteza badawcza

Patofizjologia autyzmu wciąż pozostaje w pełni niewyjaśniona. Część prowadzonych badań podkreśla znaczącą rolę czynników genetycznych w etiologii tej choroby. Dotychczasowe prace wskazują na szereg genów, których zaburzona ekspresja może skutkować dysfunkcjami neurorozwojowymi, prowadzącymi do rozwinięcia się symptomów autystycznych. Zgodnie z hipotezą *rozwojowego pochodzenia zdrowia i choroby*, czynniki środowiskowe, takie jak dieta matki w okresie ciąży i laktacji, determinują podatność na choroby, które ujawniają się w późniejszych okresach życia. W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny wzrost liczby badanych czynników środowiskowych mogących mieć bezpośredni związek z rozwojem autyzmu, w tym, rolę składników matczynej diety.

Zbilansowana dieta matki jest niezbędne dla prawidłowego rozwoju mózgu płodu, a ograniczenie składników odżywczych bądź spożywanie niezdrowych pokarmów w okresie życia wewnątrzmacicznego i wczesnego dzieciństwa wiąże się z silnym wzrostem ryzyka wystąpienia chorób neurologicznych, a także innych zaburzeń neurorozwojowych. Jednym z mechanizmów mogących tłumaczyć zmiany w ekspresji genów indukowanych dietą są zmiany epigenetyczne poprzez metylację reszt cytozynowych w dinukleotydach CpG ważnych m. in. w rozwoju neuronalnym.

Celem niniejszego projektu jest ocena wpływu zmodyfikowanej diety spożywanej w okresie ciąży i laktacji przez matkę, na zmianę ekspresji genów w korze przedczołowej potomstwa obu płci utożsamianych z ryzykiem rozwoju złożonej i wieloczynnikowej choroby mózgu, jaką jest autyzm. Ponadto, powiązanie czynników środowiskowych ze zmianami genetycznymi, poprzez określenie stopnia metylacji wysp CpG odcinków promotorowych wybranych genów może pozwolić wyjaśnić molekularne mechanizmy, poprzez które dochodzi do rozwoju patologii. Dodatkowo, szczegółowy opis tego rodzaju efektów pozwoli lepiej zrozumieć rolę diety matki we wczesnym okresie rozwoju potomstwa, jako ważnego czynnika mogącego generować predyspozycje do zwiększonej częstotliwości występowania autyzmu.

## 2. Zastosowana metoda badawcza/metodyka

Własne badania wskazują, że potomstwo matek karmionych zmodyfikowaną dietą wykazuje fenotyp charakterystyczny dla zaburzeń autystyczny w tym zaburzenia lękowe i kognitywne. Projekt obejmuje wielopoziomowe badania obejmujące ocenę wpływu zmodyfikowanych rodzajów diet matki na potomstwo, z uwzględnieniem diety: bogatej w węglowodany, wysokotłuszczowej, mieszanej i standardowej, spożywanej w czasie ciąży i laktacji na różnice w ekspresji genów w korze przedczołowej, które silnie związane są z autyzmem. Analizy biochemiczne i molekularne niniejszego projektu obejmują zarówno analizę genów jak i kodowanych przez nie białek. Przesiewowa analiza ekspresji większej genów zostanie przeprowadzona za pomocą kart macierzy ekspresji. Następnie, poziomy mRNA wybranych na jej podstawie genów będą walidowane przy użyciu metody RT-qPCR. W celu wyjaśnienia potencjalnego mechanizmu mogącego indukować zmiany w ekspresji przeprowadzona zostanie analiza metylacji wysp CpG odcinków promotorowych. Wykorzystując technikę immunoenzymatyczną ELISA oraz metodę Western Blot zostanie oceniony także poziom białek kodowanych przez geny charakteryzujące się zmniejszoną lub zwiększoną ekspresją, aby zweryfikować funkcjonalne zmiany.

## 3. Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki, cywilizacji, społeczeństwa

Autyzm nadal pozostaje słabo poznanym, ciężkim neurorozwojowym zaburzeniem mózgu, prowadzącym często do wykluczenia chorego z normalnego życia w społeczeństwie. Złożoność podstaw tej choroby nie pozwoliła jeszcze na pełne zrozumienie jej mechanizmów neurobiologicznych i czynników mogących indukować rozwój autyzmu. Odżywianie matki jako niezbędny element dla rozwoju mózgu płodu, może stanowić istotny element determinujący ryzyko rozwoju symptomów autyzmu. Planowane w projekcie badania będą pierwszymi koncentrującymi się tak mocno na ocenie wpływu zmodyfikowanej diety matki na ryzyko wystąpienia modyfikacji genetycznych predysponujących potomstwo do zaburzeń autystycznych. Dogłębne poznanie roli czynników, takich jak dieta matki, może przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów tej złożonej choroby i dać podstawy do poszukiwań nowych możliwości prewencji i leczenia autyzmu. Zatem, wyniki niniejszego projektu mogą wpłynąć w przyszłości na zmniejszenie szkód medycznych, społecznych i ekonomicznych jakie poprzez wpływ na zdrowie potomstwa może mieć dieta matki.