

Wpływ zmodyfikowanej diety matki na fenotyp potomstwa: korelacje behawioralne i molekularne

Na przełomie XX i XXI wieku przedstawiono rozwojową hipotezę zdrowia i choroby (*ang. Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD*), według której narażenie na czynniki zewnętrzne w okresie okołokoncepcyjnym, rozwoju wewnątrzmacicznego oraz wczesnego dzieciństwa może w istotny i trwały sposób zmieniać metabolizm człowieka, predysponując tym samym do rozwoju chorób w wieku młodocianym i dorosłym. Ekspozycja na niekorzystne warunki, szczególnie w kluczowych okresach rozwoju zarodka i płodu o zwiększonej wrażliwości (*ang. critical windows*), generuje utrwalające się zmiany funkcjonalne i strukturalne poszczególnych komórek, układów i narządów, zaburzając tym samym ich prawidłowy wzór dojrzewania. Dane epidemiologiczne i eksperymentalne ostatnich lat przypisują coraz większą rolę diecie matki, stanowiącej ważny czynnik nie tylko w rozwoju chorób cywilizacyjnych takich jak otyłość, cukrzyca typu 2, miażdżyca, ale także w prawidłowym rozwoju ośrodkowego układu nerwowego potomstwa. Brak odpowiednio zbilansowanej diety oraz otyłość matki może prowadzić do morfologicznych, molekularnych i funkcjonalnych zmian w mózgu potomstwa, predysponując do wystąpienia zaburzeń behawioralnych oraz chorób psychicznych w wieku młodocianym i dorosłym. Dlatego też powiązanie odległych efektów diety matki w rozwoju chorób u potomstwa jest przedmiotem coraz intensywniejszych badań w licznych ośrodkach naukowych. Wśród mechanizmów, za pomocą których ekspozycja na zmodyfikowaną dietę matki może modulować fenotyp organizmu na przestrzeni życia naukowcy podkreślają kluczową rolę modyfikacji epigenetycznych, poprzez które może dochodzić do zmiany w ekspresji wybranych genów, pomimo braku zmian w oryginalnej sekwencji kodu genetycznego (DNA).

Celem niniejszego projektu jest kompleksowa ocena wpływu zmodyfikowanej (bogatej w tłuszcz, bogatej w cukry lub mieszanej o zwiększonej zawartości tłuszczu i cukrów) diety spożywanej w okresie ciąży i laktacji przez matkę, na zmiany w zachowaniu, a także adaptacje molekularne w mózgu potomstwa obu płci na przestrzeni ich życia osobniczego (wiek młodociany i okres wczesnej dorosłości). W toku badań oceniane będą zachowania socjalne, prodepresyjne, prołękowe, impulsywne oraz związane z procesami uwagi i pamięci. Do badań molekularnych wybrano trzy struktury mózgu: korę przedczołową, korę czołową oraz hipokamp ze względu na ich kluczową rolę w patogenezie takich chorób jak ASD, czy depresja. Analizy molekularne niniejszego projektu obejmują zarówno analizę genów jak i kodowanych przez nie białek, zaś w celu wyjaśnienia potencjalnego mechanizmu mogącego indukować zmiany w ekspresji genów przeprowadzona zostanie ocena wybranych mechanizmów epigenetycznych.

Dotychczasowe wyniki badań prowadzonych w ramach projektu wskazują, że matczyzna dieta bogata w tłuszcz predysponuje potomstwo obu płci do rozwoju zachowań prodepresyjnych, a także indukuje wzrost zachowań impulsywnych u samców lub zaburzenia pamięci krótkotrwałej u samic. Wstępne analizy badań molekularnych wskazują, że zmodyfikowana dieta matki zmienia profil ekspresji genów w korze czołowej potomstwa, przy czym dieta bogata w tłuszcz przyczyniała się do największych modyfikacji. Dodatkowo u młodocianego potomstwa wykazano różnice w obrębie markerów interneuronów korowych. Z kolei przesiewowe analizy ekspresji genów w korze przedczołowej, wskazują, że zmienione środowisko wczesnego rozwoju, zależnie od płci potomstwa wywołuje zmiany ekspresji genów, łączonych z patogenezą ASD.

Planowane w projekcie badania, będącego podstawą dysertacji doktorskiej, będą pierwszymi koncentrującymi się tak mocno na ocenie wpływu zmodyfikowanych rodzajów diety matki w okresie ciąży i laktacji na ryzyko rozwoju zmian behawioralnych łączonych z ASD i chorobami psychicznymi oraz wystąpienia ważnych modyfikacji molekularnych w mózgu, predysponujących potomstwo do tych zaburzeń. Dogłębne poznanie roli diety matki w okresie wczesnego rozwoju osobniczego, może przyczynić się do lepszego zrozumienia patogenezy chorób mózgu i dać podstawy do poszukiwań nowych możliwości prewencji i leczenia zaburzeń takich jak ASD, czy depresja. Jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, że zaburzenia psychiczne i neurorozwojowe prowadzą do upośledzenia prawidłowego funkcjonowania osoby chorej w życiu prywatnym, społecznym i zawodowym, zaś wzrastająca zapadalność na te choroby w ostatnich dekadach oraz związane z nimi obciążenie ekonomiczne sprawia, że stają się one jednym z wiodących problemów zdrowotnych na świecie