

Powody podjęcia tematyki badawczej: Postęp medycyny w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci doprowadził do zwiększenia przeżywalności noworodków urodzonych bardzo przedwcześnie (<32 tygodnia ciąży), a także noworodków urodzonych o czasie po epizodzie niedotlenienia okołoporodowego. Zarówno przedwczesne narodziny, jak i incydent niedotlenienia/niedokrwienia mogą doprowadzić do uszkodzenia rozwijającego się mózgu. U wcześniaków najczęstszymi uszkodzeniami mózgu są okołokomorowe uszkodzenie istoty białej (periventricular white matter injury, PWMI) i krwawienie około- i dokomorowe (intraventricular hemorrhage, IVH). U noworodków urodzonych o czasie istotną przyczyną upośledzenia rozwoju neurologicznego jest encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE). Wczesne uszkodzenia mózgu noworodków są ważną przyczyną śmiertelności i zachorowalności, powodując często konsekwencje trwające całe życie. Mechanizmy związane z powstawaniem, przebiegiem i regeneracją po noworodkowym uszkodzeniu mózgu oraz ich wpływ na zakłócenie dalszego rozwoju niedojrzałego mózgu nie zostały do tej pory w sposób zadowalający wyjaśnione. Analiza proteomu i metabolomu moczu to zaawansowane technologicznie, nieinwazyjne narzędzia, które mogą przyczynić się do poznania predyspozycji do powstania, przebiegu lepszego diagnozowania i leczenia zaburzeń mózgu. Zastosowanie zaawansowanych technik obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI): DWI, ASL, pozwala na wizualizację gęstości neuronów, synaptogenezy i odchyień w mielinizacji. Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (1H-MRS) umożliwia nieinwazyjny pomiar stężeń neurometabolitów in vivo. Dodatkowo, te niekonwencjonalne techniki MRI umożliwiają ocenę ilościową i mogą dostarczyć danych liczbowych dotyczących stężenia neurometabolitów, gęstości neuronów i poziomu mielinizacji, a tym samym stanowią podstawę do budowania wielowymiarowych modeli z uwzględnieniem danych klinicznych, omnicznych i radiologicznych.

Cel: Projekt ma na celu lepsze zrozumienie mechanizmów powodujących uszkodzenia mózgu u noworodków urodzonych przedwcześnie i urodzonych o czasie oraz ich wpływu na dalszy rozwój mózgu. Szczegółowo zbadane zostaną następujące hipotezy:

1. Istnieje różnica w profilu proteomu i metabolomu moczu między wcześniakami z IVH i / lub PWMI a wcześniakami bez tych powikłań.
2. Istnieje różnica w profilu proteomu i metabolomu moczu między noworodkami urodzonymi o czasie z HIE i noworodkami urodzonymi o czasie bez HIE
3. Istnieje różnica w profilu proteomu i metabolomu moczu między noworodkami urodzonymi przedwcześnie z IVH i / lub PWMI i noworodkami z HIE urodzonymi o czasie.
4. Istnieje korelacja między proteomem i metabolomem moczu a wynikami MRI (włącznie z wynikami DTI oraz 1H-MRS)

Metody: Prospektywne badanie kohortowe zostanie przeprowadzone na Oddziale Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pacjenci będą rekrutowani jednocześnie do dwóch grup (grupa noworodków urodzonych przedwcześnie i grupa HIE). Rekrutacja jest planowana na dwa lata i przewiduje się, że obejmie co najmniej 100 noworodków:

- a) Co najmniej 60 noworodków urodzonych <32 tygodnia ciąży. Dzieci te zostaną następnie podzielone na grupę badaną i kontrolną w zależności od rozwoju noworodkowego uszkodzenia mózgu.
- b) 20 noworodków z umiarkowaną/ciężką HIE zakwalifikowanych do hipotermii terapeutycznej. Dodatkowo planowana jest rekrutacja 20 donoszonych noworodków bez jakiegokolwiek patologii mózgu, które utworzą grupę kontrolną.

Od wszystkich uczestników badania w pierwszym tygodniu życia codziennie, a w przypadku wcześniaków również w 28 dniu życia oraz w dniu spodziewanego porodu pobrane zostaną w sposób nieinwazyjny próbki moczu. Próbki te zostaną następnie poddane analizie metabolomu i proteomu. Dodatkowo u wszystkich wcześniaków oraz noworodków z HIE wykonane zostanie badanie rezonansu magnetycznego mózgowia z DTI oraz 1H-MRS. Wszystkie dane zostaną następnie przeanalizowane za pomocą zaawansowanych metod integrujących wyniki metabolomiczne, proteomiczne i informacje uzyskane z neuroobrazowania przy współpracy VA Center for Personalized Medicine, University of Texas Health San Antonio, USA.

Oczekiwane wyniki: Projekt posłuży poszerzeniu wiedzy na temat patomechanizmów rządzących noworodkowymi uszkodzeniami mózgu i związanymi z nimi procesami metabolicznymi. To z kolei może pozwolić na ustalenie zestawu wiarygodnych predyktorów i biomarkerów uszkodzenia mózgu noworodka, a także na odkrycie proteomicznych lub metabolomicznych zamienników spektroskopii rezonansu magnetycznego. Ponadto nasza praca może zainicjować badania nad możliwymi interwencjami terapeutycznymi, które mogą poprawić długoterminowe wyniki u pacjentów z noworodkowym uszkodzeniem mózgu.