

Wykorzystanie międzyszczepowych chimerowych myszy w celu zbadania roli łożyska w patogenezie zaburzeń neurorozwojowych

Zaburzenia neurorozwojowe takie jak autyzm czy schizofrenia są zaburzeniami psychicznymi, które zaczynają się na etapie płodowym podczas ustalania podstaw funkcjonowania mózgu, szczególnie narażonego w tym czasie na działanie czynników genetycznych i środowiskowych. Niewiele do tej pory wiadomo na temat patogenyzy zaburzeń neurorozwojowych, a zwłaszcza oddziaływań matczyno-płodowych w regulacji rozwoju mózgu. Łožysko odgrywa kluczową rolę w kontroli wzrostu płodu i przekazywaniu sygnałów pomiędzy środowiskiem matki a płodem. W niniejszym projekcie zakładamy opracowanie mysiego modelu służącego do określenia wpływu łożyska na rozwój neurologiczny i zachowanie myszy. W tym celu zbadany zostanie rozwój mózgu oraz zachowanie myszy, będących chimerami uzyskanymi z dwóch różnych szczepów pod względem pochodzenia łożyska i płodu: szczepu BTBR T+Itpr3tf/J (BTBR) - mysiego modelu autyzmu i C57Bl6J (B6) - szczepu przejawiającego normalny fenotyp zachowań. W projekcie wykorzystana będzie do manipulowania wczesnymi losami komórek w zarodkach BTBR i B6 opracowana przez nas innowacyjna metoda interferencji RNA, zaadaptowana i zwalidowana w warunkach niniejszego doświadczenia. Za pomocą interferencji RNA wygenerowane zostaną chimery o rozbieżnych genotypach w liniach łożyskowych i płodowych. Chimery BTBR↔B6 będą generowane do badań nad rolą łożyska w patogenezie zaburzeń neurorozwojowych. Hipotezą badawczą jest wykazywanie zachowań autystycznych przez potomstwo B6 rozwijające się z łożyskiem BTBR, natomiast niwelowanie fenotypu autystycznego u potomstwa BTBR z łożyskiem B6. Ponadto, za pomocą metod histochemicznych zbadane zostaną zmiany w rozwoju mózgu i łożyska chimer na różnych etapach rozwoju płodu, w celu określenia wczesnego wpływu łożyska na różnicowanie neuronalne i rozwój określonych obszarów mózgu. Najważniejszym spodziewanym rezultatem projektu będzie stworzenie prostej metody uzyskiwania chimer o rozbieżnych genotypach łożyska i płodu. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczową rolę łożyska w programowaniu rozwoju płodu, nasza metoda może stanowić ważne narzędzie w badaniu wpływu łożyska na występowanie chorób u potomstwa, w tym – oprócz zaburzeń neurorozwojowych – również zaburzeń sercowo-naczyniowych i metabolicznych. Oczekujemy, że użycie zaproponowanego modelu, pozwoli na uzyskanie jednoznacznej odpowiedzi na temat pośredniczącej roli łożyska w rozwoju mózgu i pourodzeniowych zachowań u myszy BTBR. Zrozumienie wczesnych interakcji biologicznych między płodem, matką i łożyskiem może pomóc w opracowaniu strategii profilaktycznych w ciąży obciążonej ryzykiem wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych. Ponadto, projekt może pomóc w odkryciu biomarkerów łożyskowych, umożliwiających wczesną diagnostykę i terapię profilaktyczną zaburzeń neurorozwojowych.