

Zaburzenia psychiczne ciągle należą do najważniejszych problemów zdrowotnych XXI wieku, a wśród nich lawinowy wzrost zachorowań na depresję stanowi wielkie wyzwanie dla współczesnej medycyny. Wiadomo, że w przebiegu depresji dochodzi do zaburzeń procesów metabolicznych w mózgu. Przypuszczamy, że jedną z przyczyn tych dysfunkcji może być narażenie na wysoki poziom glukokortykoidów podczas rozwoju prenatalnego. Jednocześnie wytyczne dotyczące postępowania przy zagrożeniu porodem przedwczesnym rekomendują steroidoterapię prenatalną w każdym przypadku zagrożenia między 24. a 34. tygodniem ciąży. Podawanie deksametazonu kobietom w ciąży stymuluje dojrzewanie układu oddechowego u płodu, ale jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia depresji w życiu dorosłym. Wpływ prenatalnego narażenia na deksametazon na indukcję trwałych zmian metabolicznych w mózgu oraz mechanizm odpowiedzialny za większość zaburzeń obserwowanych u potomstwa ciągle pozostaje niejasny. Modyfikacje epigenetyczne są jednym z mechanizmów, który jest rozpatrywany jako mogący wyjaśnić wpływ stresu środowiskowego na ryzyko wystąpienia depresji. Wczesne niekorzystne doświadczenia pozostawiają długotrwałe ślady epigenetyczne poprzez zmiany metylacji DNA i modyfikacje histonów w mózgu. Prenatalne podawanie deksametazonu powoduje trwałe efekty przeprogramowania genomu prowadząc do nieprawidłowego funkcjonowania komórek mózgowych, ale dostępne dane nie wyjaśniają mechanizmów i konsekwencji obserwowanych zmian. W naszym projekcie postulujemy, że procesy epigenetyczne indukowane deksametazonem prowadzą do zmian w bioenergetyce mózgu odpowiedzialnych za wystąpienie depresji. Ponadto, wiadomo również, że istnieje związek między aktywnością fizyczną a modyfikacjami epigenetycznymi genomu. Mechanizmy epigenetyczne, na które oddziałują ćwiczenia fizyczne mogą regulować procesy, do upośledzenia których dochodzi w przebiegu depresji. W niektórych przypadkach pozytywny efekt aktywności fizycznej można nawet porównywać ze skuteczną farmakoterapią.

Z tych powodów hipoteza badawcza, którą planujemy zbadać w niniejszym projekcie, zakłada, że narażenie zwierząt na deksametazon w okresie prenatalnym powoduje zmiany epigenetyczne, które:

- 1. zmieniają ekspresję czynników ważnych w regulacji metabolizmu mózgu,**
- 2. zwiększają wrażliwość mózgu na traumatyczne bodźce w wieku dorosłym i**
- 3. można je normalizować poprzez aktywność fizyczną i farmakoterapię.**

Badanie możliwych różnic w metylacji genów oraz ilości i działaniu czynników regulujących procesy energetyczne mózgu pozwoli nam określić nowe ścieżki leżące u podstaw zaburzeń depresyjnych. Pełne zrozumienie mechanizmów regulacji epigenetycznej indukowanej przez deksametazon oraz ustalenie wpływu aktywności fizycznej i farmakoterapii na zaobserwowane zmiany może przyczynić się do znalezienia nowych celów spersonalizowanego leczenia w przyszłości.