

Jednym z globalnych problemów w sektorze zdrowia publicznego jest nieprawidłowe odżywianie, którego konsekwencje obejmują nadwagę i otyłość. Nadmierna masa ciała dotyczy już jednej trzeciej wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. W przypadku tych kobiet ciąża wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nieprawidłowego przebiegu i komplikacji zdrowotnych zarówno dla matki, jak i dziecka. Badania dotyczące wpływu wysokokalorycznego (bogatego w tłuszcze) pokarmu matki na zdrowie potomstwa wzbudza szerokie zainteresowanie środowiska naukowego. Chociaż większość prac koncentruje swoją uwagę na chorobach metabolicznych, potwierdzając zwiększoną predyspozycję wystąpienia otyłości i cukrzycy typu II u potomstwa, istnieje potrzeba rozszerzenia badań i zrozumienia konsekwencji tego zjawiska dla prawidłowego rozwoju mózgu potomstwa. Jest to szczególnie zasadne w kontekście poszukiwania przyczyn gwałtownego wzrostu liczby pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami neurorozwojowymi, w tym spektrum zaburzeń autystycznych (ang. *autism spectrum disorder*, ASD) w ostatnich dekadach. Występujące u osób z ASD zaburzenia interakcji specjalnych, trudności w komunikacji i kontroli emocji, często uniemożliwiają prowadzenie normalnego życia w społeczeństwie i znacząco obniżają jakość życia. Obecnie powszechnie uznaje się, że za rozwój ASD odpowiada złożona interakcja pomiędzy czynnikami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi, jednak dokładne mechanizmy patogenetyczne wciąż nie zostały dostatecznie poznane. Co więcej, najnowsze rozważania nad patogenezą ASD kładą główny nacisk na okres rozwoju wewnątrzmacicznego (1–3 trymestr ciąży) oraz początkowe okresy poporodowe, charakteryzując ASD jako wieloetapowe, postępujące zaburzenie rozwoju mózgu.

Najnowsza literatura, w tym prace naszego zespołu, zwracają uwagę na wpływ matczynej otyłości i narażenia na dietę wysokotłuszczową w czasie ciąży i laktacji w zwiększonym ryzyku wystąpienia objawów ASD u potomstwa. Niewiele jednak wiadomo na temat procesów, poprzez które niewłaściwe środowisko rozwoju wewnątrzmacicznego i wczesnego dzieciństwa zaburza prawidłowy wzór dojrzewania mózgu potomstwa. Aby wypełnić tę lukę, głównym celem projektu jest szczegółowe zbadanie i zrozumienie roli zmienionej ekspozycji na wysokotłuszczowy pokarm mikrobioty jelitowej oraz jej zdolności do wytwarzania i modyfikowania czynników metabolicznych, immunologicznych i neurochemicznych, które ostatecznie wpływają na prawidłowy rozwój i funkcjonowanie mózgu potomstwa. W kolejnych etapach planujemy zbadać, w jaki sposób otyłość matki, poprzez zaburzenia mikrobioty jelitowej, przyczynia się do zmian molekularnych w mózgu młodocianego potomstwa, ważnych dla patogenezy ASD, w tym szlaku sygnałowego mTOR (kontrolującego m.in. procesy związane z prawidłowym funkcjonowaniu neuronów) i równowagi między neuroprzebiegiem pobudzającym i hamującym. Ponadto wykorzystamy techniki neuroobrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) do poszukiwania strukturalnych i funkcjonalnych biomarkerów rozwoju ASD u potomstwa narażonego na otyłość matczyną, które mogłyby być wykorzystane w późniejszej nieinwazyjnej diagnostyce tego zaburzenia u dzieci.

ASD diagnozowane jest najczęściej we wczesnym dzieciństwie, zwykle u małych dzieci. Zatem należy sądzić, że nieprawidłowe funkcjonowanie mózgu zaczyna się na długo przed osiągnięciem pełnej dojrzałości neuronów. Powstaje więc pytanie, czy jeśli nietypowy rozwój mózgu uwidacznia się już na etapie życia płodowego, to czy leczenie dzieci po pierwszym rozpoznaniu objawów nie okaże zbyt późne, aby odwrócić niekorzystne zmiany? W związku z powyższym ocenimy również wpływ suplementacji probiotykiem (*Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus helveticus*) lub interwencji farmakologicznej z wykorzystaniem leku przeciwcukrzycowego – metforminy w okresie ciąży i laktacji w profilaktyce rozwoju autystycznego fenotypu i nieprawidłowego rozwoju mózgu u potomstwa narażonego na matczyną otyłość indukowaną dietą wysokotłuszczową. Poszukiwanie nowych wskazań dla starych leków o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa jest coraz bardziej pożądaną strategią, która pozwala zaoszczędzić czas i środki, które musiałyby zostać pochłonięte przy badaniach nad całkiem nowymi substancjami leczniczymi. Potencjalna skuteczność interwencji probiotycznej lub farmakologicznych w okresie ciąży i laktacji w ograniczaniu rozwoju głównych objawów ASD zostanie następnie potwierdzona na myszach BTBR – przedklinicznym modelu idiopatycznego ASD.

Wyniki uzyskane w ramach projektu w znacznym stopniu zwiększą naszą wiedzę na temat roli zmienionej wysokotłuszczową dietą matczynej mikrobioty jelitowej w nieprawidłowym rozwoju mózgu potomstwa mogącym manifestować się objawami charakterystycznymi dla ASD. Dodatkowo dzięki zastosowaniu nowoczesnych i nieinwazyjnych badań wykorzystujących MRI oraz ocenie skuteczności probiotyku i metforminy, projekt może przyczynić się do wskazania biomarkerów diagnostycznych oraz bezpiecznych form prewencji ASD, które na chwilę obecną nie są dostępne.