

## **UZASADNIENIE**

Wiele aspektów zdrowotnych, na przykład ryzyko wystąpienia otyłości, cukrzycy, a nawet predyspozycji do zaburzeń psychicznych zależy od tego, co odziedziczyliśmy od rodziców. Uważa się, że te rodzinne wzorce przenoszenia chorób dziedziczy się z genami. Ostatnio odkryto, że o naszym zdrowiu mogą decydować również doświadczenia naszych rodziców oraz ich dieta, szczególnie we wczesnym okresie życia. Zjawisko to nosi nazwę „dziedziczenia epigenetycznego” i jest w dużej mierze oparte na badaniach na gryzoniach. Badania wykazały, że urazy fizyczne i psychiczne we wczesnym okresie życia myszy, mogą powodować zachowania depresyjne i zmiany zawartości tłuszczu w organizmie u dorosłych zwierząt. Co ważne, niektóre z tych efektów mogą być przekazywane następnym pokoleniom. Zależy to od zmian, które są obecne we krwi i komórkach rozrodczych, jednak nie znamy jeszcze pełnego mechanizmu tych zjawisk.

Wykazano, że we krwi zwierząt po przebytej traumie we wczesnym okresie życia dochodzi do zmiany w składzie tłuszczów, więc prawdopodobnie odgrywają one ważną rolę. Co ciekawe, tłuszcze przenoszą małe cząsteczki zwane mikroRNA, które mogą modyfikować komórki rozrodcze, a te zmiany mogą się już utrzymywać i prowadzić do określonych cech obserwowanych u potomstwa.

## **CEL**

Projekt obejmuje szczegółową analizę tego, jak przebyta trauma zmienia metabolizm tłuszczów we krwi i czy towarzyszą temu zmiany w mikroRNA oraz uwzględnia rolę czynników środowiskowych takich jak dieta wysokotłuszczowa lub aktywność fizyczna na przekazywanie skutków traumy na kolejne pokolenia. Sprawdzimy czy skutki traumy można odwrócić poprzez modyfikację związków tłuszczów w organizmie lub blokowanie ich wychwytu przez komórki rozrodcze.

## **PLAN BADAŃ**

Trauma we wczesnym okresie życia zostanie zaindukowana poprzez kilkugodzinną separację nowo narodzonych samców od matek, codziennie przez okres dwóch tygodni. Równoległe do tego, matki będą wystawione na stresujące warunki. Celem tego jest symulacja przypadków traumy u ludzi, kiedy matka ze względu na stres nie ma możliwości zapewnienia optymalnej opieki swoim dzieciom. Zwierzęta w wieku dorosłym zostaną poddane analizie oceniającej stan zdrowia fizycznego i psychicznego. Samce poddane traumie we wczesnym okresie życia będą kojarzone z samicami bez ekspozycji na stresujące warunki, w celu określenia czy cechy związane z przebyłą traumą będą obserwowane u potomstwa. Z krwi myszy wyizolujemy tłuszcze będące nośnikami miRNA i przeprowadzimy analizę zmian miRNA. Ocenimy także czy podobne zmiany są obecne w nasieniu badanych zwierząt.

Aby pokazać, że czynniki związane z tłuszczem są kluczowe dla transmisji międzypokoleniowej, wyizolujemy z krwi i nasienia poszczególne nośniki miRNA i podamy je myszom bez ekspozycji na stresujące warunki. Następnie będziemy oceniać zmiany wywołane przez podanie tych czynników u zwierząt badanych i ich potomstwa. Określimy również wpływ czynników środowiskowych zarówno negatywnych (takich jak dieta wysokotłuszczowa) jak i pozytywnych (wpływ wysiłku fizycznego) na modyfikację skutków przebytej traumy.

Aby określić wpływ przekazywania zmian poprzez tłuszczowe nośniki miRNA, wytworzymy specjalne modele myszy transgenicznych, które nie uwalniają miRNA z tkanki tłuszczowej, albo nie otrzymują sygnałów pochodzących z tych nośników przez komórki rozrodcze (plemnik). Zwierzęta zostaną poddane stresującym warunkom na wczesnym etapie rozwoju, następnie zbadamy czy blokada nośników miRNA wpływa na przekazywanie cech związanych z traumą kolejnym pokoleniom.

## **SPODZIEWANE WYNIKI**

Na podstawie wcześniej otrzymanych wyników przewidujemy, że skutki traumy we wczesnym okresie życia spowodują zmiany w miRNA obecnych we krwi i transportowanych przez ich tłuszczowe nośniki do komórek płciowych przekazywanych kolejnym pokoleniom. Ponieważ dieta wysokotłuszczowa wpływa na przyrost tkanki tłuszczowej, postulujemy, że skutki traumy mogą być jeszcze bardziej wyraźne u zwierząt karmionych karmą ze zwiększoną zawartością tłuszczów. U zwierząt ze zwiększoną aktywnością fizyczną spodziewamy się odwrócenia przenoszenia negatywnych skutków wywołanych traumą. Wstrzyknięcie tłuszczowych nośników miRNA wyekstrahowanych z myszy po ekspozycji na stres do myszy typu dzikiego zweryfikuje naszą hipotezę. Potencjalną rolę czynników środowiskowych na modyfikację miRNA i przekazywanie zmian kolejnym pokoleniom zbadamy przez podanie nośników miRNA pobranych od myszy karmionych dietą wysokotłuszczową oraz ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym. Spodziewamy się również, że myszy, które nie uwalniają miRNA ze swojej tkanki tłuszczowej i myszy, które nie wychwytyują nośników miRNA, nie będą w pełni przenosić skutków traumy na potomstwo.

## **WPLYW BADAŃ**

Projekt ma na celu pogłębienie wiedzy na temat dziedziczenia zmian wywołanych traumą na kolejne pokolenia i ich długofalowych skutków na przykład u ofiar Holokaustu. Pomoże nam również w opracowaniu potencjalnych strategii zapobiegania międzypokoleniowej transmisji szkodliwych skutków na dzieci osób otyłych lub narażonych na stres.