

Rola lipoprotein i receptorów lipoproteinowych w przekazywaniu skutków traumy dziecięcej do mózgu i linii zarodkowej

Wiele aspektów zdrowia dorosłego człowieka zależy od jakości jego życia w dzieciństwie. Narażenie na niekorzystne warunki w dzieciństwie może zwiększyć predyspozycję do wielu zaburzeń fizycznych i psychicznych w dorosłym życiu. Wykazano również, że ryzyko takich fizycznych i psychicznych problemów może być przenoszone z pokolenia na pokolenie. Przypuszcza się, że pojawianie się i przenoszenie tych niekorzystnych skutków obejmuje złożone interakcje między genami i niekorzystnymi warunkami środowiskowymi. Kiedy w mózgu zmienia się ekspresja genów istotnych dla kontroli zachowania, mogą pojawić się zaburzenia zachowania, takie jak zachowania depresyjne. Podobnie, gdy ekspresja genów zmienia się w komórkach zarodkowych (plemniku i komórkach jajowych), skutki mogą zostać przeniesione na dzieci osoby, która doświadczyła traumy.

Wcześniejsze badania w naszym laboratorium wykazały, że trauma, która wystąpiła w dzieciństwie u badanych osób, wpływa na czynniki kontrolujące ekspresję genów zarówno w mózgu, jak i w komórkach zarodkowych. Podobne wyniki zaobserwowano u gryzoni. Pozostaje jednak niejasne, w jaki sposób skutki urazu emocjonalnego, które są obserwowane na poziomie zachowania, długotrwale się utrzymują, wpływają na rozmaite narządy i są przenoszone do komórek zarodkowych. Lipidy obecne we krwi wydają się być czynnikami, przenoszącymi nieprawidłowości spowodowane traumą do komórek rozrodczych. Zaobserwowano zmiany w składzie lipidów we krwi zarówno zwierząt, jak i ludzi, którzy we wczesnym okresie życia byli narażeni na silny stres. Co ciekawe, lipidy we krwi mogą wiązać specjalne cząsteczki zwane niekodującymi RNA, które kontrolują ekspresję genów. w ten sposób lipidy mogą przez długi czas „przenosić ślady traumy” i powodować w późniejszym okresie zaburzenia zachowania, a nawet powodować zmiany w komórkach zarodkowych, tym samym przenosząc skutki traumy na następne pokolenie.

Głównym celem naszego badania jest sprawdzenie, czy lipidy biorą udział w przenoszeniu skutków traumy do mózgu i komórek linii zarodkowej. Ocenimy, czy niekodujące RNA związane z lipidami są zmienione u osób, które doświadczyły traumy i czy te zmiany zachowują się do dorosłości, wykorzystując próbki od dwóch różnych grup badanych. Organoidy to laboratoryjne, uproszczone modele, które mogą między innymi symulować rozwój mózgu i komórek zarodkowych. w naszych badaniach sprawdzimy czy po stymulacji organoidów lipidami pochodzącymi z krwi osób, które doświadczyły wcześniej traumy będzie możliwe zaobserwowanie zmian w ich rozwoju. Następnie zweryfikujemy naszą hipotezę, blokując wchłanianie badanych lipidów przez komórki tworzące badane modele.

Badanie zostanie przeprowadzone na dwóch populacjach osób, które doświadczyły traumy w okresie dzieciństwa. Do jednej grupy będą należeć dzieci w wieku od 7 do 12 lat, które doświadczyły traumy w postaci śmierci ojca i separacji od matki. Druga grupa to dorośli mężczyźni, którzy byli świadkami ludobójstwa w Bośni i Hercegowinie mając 7-12 lat. Najpierw z próbek krwi tych osób będą pozyskiwane i oczyszczane lipidy. Następnie niekodujące RNA związane z tymi lipidami zostaną przeanalizowane i poddane walidacji za pomocą metod biologii molekularnej. Po potwierdzeniu zmian w niekodujących RNA związanych z badanymi lipidami we krwi i powiązaniem tych różnic z wystąpieniem traumy w dzieciństwie, sprawdzimy ich wpływ na wspomniane wcześniej modele. Aby przetestować wpływ na mózg, użyjemy organoidów, które generuje się z ludzkich komórek macierzystych, ponieważ pozwalają one na symulację rozwoju mózgu od poczęcia do dorosłości. Podobnie, aby zbadać wpływ na komórki rozrodcze, posłużymy się organoidami jąder, które reprezentują biologiczne środowisko męskiego układu rozrodczego. Oba te modele będą inkubowane z lipidami pochodzącymi od osób, które doświadczyły traumy. Następnie zostaną wszechstronnie ocenione pod kątem zmian w ekspresji i funkcji genów istotnych dla zachowania i metabolizmu. Na koniec użyjemy nowatorskiego narzędzia do edycji genów, aby zmodyfikować badane modele w taki sposób, aby uniemożliwić im wchłanianie lipidów. Jeśli ta modyfikacja zapobiegnie zmianom w ekspresji genów i funkcji komórek mózgu i rozrodczych po wystawieniu na działanie lipidów pochodzących od osób, które doświadczyły traumy, dostarczy to kolejnego dowodu, że lipidy są odpowiedzialne za przenoszenie skutków traumy.

Na podstawie naszych wcześniejszych wyników przewidujemy, że mikroRNA w lipidach izolowanych z surowicy będą się różnić między grupą kontrolną a osobami narażonymi na traumę w dzieciństwie. Wpływ lipidów izolowanych od osób, które doświadczyły traumy na organoidy mózgu będzie inny niż lipidów pochodzących z krwi osób z grupy kontrolnej. Ponadto za pomocą narzędzia do edycji genów uzyskamy komórki bez receptora dla badanych lipidów. Komórki po takiej modyfikacji nie będą w stanie pobierać badanych lipidów, dlatego nie zaobserwujemy zmian w ekspresji genów i białek spowodowane przez mikroRNA z lipidów.

Ten projekt pomoże zrozumieć mechanizm przenoszenia skutków traumy. Zapewni również potencjalne strategie zapobiegania przenoszeniu szkodliwych skutków narażenia na silny stres lub traumę kolejnym pokoleniom.