

Dane dotyczące zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) są alarmujące, gdyż każdego roku diagnozuje się coraz więcej dzieci i dorosłych. Ponadto, pacjenci ci bardzo często cierpią na choroby współistniejące, takie jak padaczka, depresja, stany lękowe, czy problemy żołądkowo-jelitowe. Niestety, wciąż brakuje skutecznej terapii łagodzącej symptomy ASD, a niektóre leki mogą pomóc jedynie w łagodzeniu objawów współwystępujących. Jednocześnie coraz częstsze występowanie nadwagi i otyłości, określane mianem „globalnej epidemii”, dotyka kobiet i mężczyzn, niezależnie od wieku. W związku z tym wzrasta również częstość występowania otyłości u kobiet zachodzących w ciążę, a nadwaga występuje u ponad 40% tych kobiet. Otyłość matki ma krótko- i długoterminowe konsekwencje, zarówno dla niej samej, jak i dla jej potomstwa. Literatura wskazuje na związek między matczyną otyłością, a ryzykiem wystąpienia ASD – dzieci urodzone przez te matki mają o 36% większe ryzyko zachorowania. Najnowsze doniesienia wskazują, że dysbioza matczynej mikrobioty jelitowej podczas ciąży zmienia neurorozwoj płodu, przyczyniając się do nieprawidłowej struktury i funkcji mózgu, mogących wywołać symptomy ASD. Skład mikrobioty jelitowej zależy przede wszystkim od diety; nieprawidłowo zbilansowana wiąże się z licznymi, niekorzystnymi konsekwencjami zdrowotnymi.

Mikrobiota jelitowa reguluje funkcje biochemiczne, fizjologiczne i neuronalne gospodarza. Dysbioza – zaburzenie mikrobioty jelitowej, została powiązana z chorobami układu metabolicznego, odpornościowego i neurologicznego. Istnieje ciągła interakcja między bakteriami jelitowymi, a mózgiem poprzez oś mikrobiota-jelito-mózg. Ponadto, skład mikrobioty jelitowej może mieć wpływ na rozwój symptomów ASD i inne zaburzenia neuropsychiatryczne, takie jak depresja czy lęk. Celem niniejszego projektu jest odkrycie mechanizmów regulujących interakcje między mikrobiotą jelitowej matki, a rozwojem mózgu płodu, co ostatecznie prowadzi do rozwoju objawów ASD. Ponadto nie jest jasne, w jaki sposób metabolity produkowane przez mikrobiotę jelitową (w szczególności krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, SCFAs) przyczyniają się do patogenezy ASD. W związku z tym, projekt skupia się na trzech ważnych celach: 1) ocenie wpływu otyłości matki indukowanej przez dietę wysokotłuszczową (HFD) oraz interwencji SCFA na rozwój mózgu płodu; 2) zbadaniu molekularnego podłoża ASD u potomstwa narażonego na matczyną otyłość oraz interwencji SCFA poprzez określenie wpływu mikroflory jelitowej i elementów szlaku sygnałowego ERK1/2 na aktywność mikrogleju oraz zmiany morfologiczne i strukturalne mózgu potomstwa; 3) określeniu wpływu interwencji SCFA na profilaktykę rozwoju zachowań podobnych do ASD u potomstwa pochodzącego od otyłych matek. Badania przeprowadzone zostaną w mysim modelu matczynej otyłości indukowanej dietą wysokotłuszczową, zaś wykorzystanie do analiz zarówno męskiego i żeńskiego potomstwa myszy pozwoli na uwidocznienie ewentualnych różnic molekularnych, które odpowiadają za różną częstość występowania ASD w zależności od płci (u chłopców ASD diagnozowane jest kilka razy częściej niż u dziewczynek). Projekt połączy zaawansowane metody *in vitro* i *in vivo*, oraz narzędzia behawioralne, molekularne, neurochemiczne, a także nowoczesne metody obrazowania mózgu, takie jak obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) i mikroskopię elektronową w celu zwiększenia zrozumienia podstaw rozwoju tego złożonego zaburzenia neurorozwojowego.

Chociaż nasza wiedza na temat interakcji między mikrobiotą jelitową, a żywicielem znacznie wzrosła w ostatnich latach, nadal istnieje potrzeba głębszego poznania złożonej komunikacji osi mikrobiota-jelito-mózg. ASD zaczyna się już w życiu prenatalnym, a więc najmniej poznany oraz zbadany ze wszystkich etapów rozwojowych tego zaburzenia. Ta istotna luka jest główną przeszkodą w postępach w badaniach nad ASD, a także w skutecznej profilaktyce oraz wczesnej terapii. Obecny stan wiedzy nie pozwala również skutecznie zająć się bardziej ukierunkowanymi zagadnieniami, na które chcielibyśmy rzucić nowe światło poprzez realizację prezentowanego projektu.