

Oś jelitowo-mózgowa (ang. *Gut-Brain Axis*, GBA) to kluczowy system komunikacji między przewodem pokarmowym a centralnym układem nerwowym, odgrywający istotną rolę w różnych aspektach zdrowia, w tym w regulacji nastroju, funkcjach poznawczych i odpowiedzi immunologicznej. Badania wykazały, że zakłócenia w mikrobiocie jelitowej, czyli dysbioza jelitowa, mogą prowadzić do rozwoju lub nasilenia wielu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. Jednak badanie tych interakcji w tradycyjnych modelach zwierzęcych napotyka trudności związane z różnicami międzygatunkowymi oraz ograniczeniami w odwzorowywaniu złożoności biologii ludzkiego organizmu. W związku z tym istnieje rosnąca potrzeba opracowywania zaawansowanych modeli *in vitro*, które pozwolą lepiej zrozumieć GBA i jej rolę w chorobach neurologicznych.

Celem projektu jest opracowanie nowoczesnej platformy *Microbiota-Gut-Brain Axis on Chip* (MGBA-on-Chip), będącej rodzajem systemu Organ-on-Chip. Technologia OoC polega na tworzeniu miniaturowych, funkcjonalnych modeli ludzkich organów w urządzeniach mikrofluidycznych, co umożliwia badanie mechanizmów chorobowych i testowanie nowych terapii w środowisku bardziej zbliżonym do *in vivo*. Nasz model MGBA-on-Chip połączy ludzkie komórki nabłonkowe jelita, komórki nerwowe pozyskane z ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych (hiPSCs) oraz mikrobiotę. Model ten odwzoruje złożone interakcje w obrębie GBA, dostarczając cennych informacji na temat wpływu mikrobioty jelitowej na funkcjonowanie mózgu, a także przyczyniając się do zrozumienia chorób neurodegeneracyjnych.

Pierwszym krokiem w projekcie będzie zaprojektowanie i wytworzenie platformy MGBA-on-Chip, co obejmie wybór biokompatybilnych i transparentnych materiałów oraz wykorzystanie zaawansowanych technik, takich jak mikrofrezowanie, druk 3D i fotolitografia. Technologie te umożliwią stworzenie systemu mikrofluidycznego wspierającego wzrost zarówno komórek jelitowych, jak i mózgowych, zapewniając odpowiednią ko-kulturę oraz interakcje w kontrolowanym środowisku. W ramach projektu będą przeprowadzone symulacje dynamiki płynów, aby zoptymalizować przepływ i zapewnić wysoką żywotność komórek.

Po wytworzeniu platformy, wprowadzimy różnorodne typy komórek, w tym komórki nabłonka jelita (takie jak Caco-2, HT-29) oraz nerwowe komórki progenitorowe pochodzące z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (hiPSC). Komórki te będą hodowane w platformie mikroprzepływowej, a ich interakcje będą monitorowane za pomocą zaawansowanych technik obrazowania oraz testów funkcjonalnych, takich jak obrazowanie jonów wapnia i układy wieloelektrodowe, w celu oceny interakcji komórek i aktywności neuronalnej. Szczególny nacisk położymy na zbadanie wpływu mikrobioty na komunikację jelitowo-mózgową. W tym celu wprowadzimy do platformy mikroprzepływowej wybrane mikroorganizmy lub izolowane z nich pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, które zostaną wcześniej wybarwione fluorochromami w celu śledzenia ich transportu. Ich wpływ na integralność bariery nabłonkowej oraz aktywność neuronalną zostanie szczegółowo oceniony.

Ostatecznym celem projektu jest walidacja modelu MGBA-on-chip poprzez wykonanie szeregu kompleksowych testów funkcjonalnych, takich jak barwienie immunofluorescencyjne, testy ELISA, Western blot oraz analiza ekspresji genów. Testy te pozwolą na ocenę ekspresji kluczowych markerów związanych z integralnością bariery jelitowej, wydzielaniem neuroprzekaźników oraz postępujących uszkodzeń neuronów, co jest niezbędne do zrozumienia patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto, nowo opracowany model umożliwi symulację warunków patologicznych, takich jak dysbioza czy neurozapalenie, umożliwiając obserwację zmian w zachowaniu komórek oraz komunikacji między nimi.

Projekt ten ma na celu dostarczenie cennych informacji na temat złożonych interakcji między mikrobiotą jelitową a mózgiem. Opracowany model biomimetyczny będzie również stanowić potężne narzędzie do testowania potencjalnych leków oraz strategii terapeutycznych, które będą miały na celu przywrócenie równowagi jelitowo-mózgowej oraz zapobieganie lub leczenie chorób neurodegeneracyjnych. Ostatecznie model MGBA-on-chip przyczyni się do rozwoju medycyny precyzyjnej, oferując dokładniejszy, ludzki model do badania mechanizmu chorób neurologicznych oraz opracowywania nowych terapii.