

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) należą do złożonych schorzeń neurorozwojowych, które zwykle manifestują się już we wczesnym dzieciństwie. ASD charakteryzuje się trudnościami w komunikacji i interakcjach społecznych, a także ograniczonymi i powtarzającymi się wzorcami zachowań. Dane epidemiologiczne dotyczące tego zaburzenia są niepokojące, ponieważ każdego roku ASD diagnozuje się u coraz większej liczby osób. Ponadto pacjenci cierpią często na choroby współwystępujące, takie jak epilepsja, depresja, stany lękowe i problemy żołądkowo-jelitowe. W tym samym czasie rosnąca częstość występowania nadwagi i otyłości, określana jako „globalna epidemia”, staje się istotnym problemem niezależnie od wieku i płci. Nadwaga lub otyłość to schorzenie występujące już u 40% kobiet, które zachodzą w ciążę. Wyniki wskazują, że otyłość matki i narażenie na dietę wysokotłuszczową we wczesnym okresie rozwoju wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania, aktywacji procesów zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym i zaburzeń metabolizmu. Badania epidemiologiczne wskazują również, że otyłość matki jest istotnym czynnikiem ryzyka zaburzeń neurorozwojowych, w tym ASD. Oś mózg-jelito-mikrobiota składa się ze złożonej sieci i ścieżek, umożliwiających przesyłanie sygnałów między mikrobiotą, a mózgiem, co wskazuje, że mikroflora jelitowa może wpływać na wiele zaburzeń neurologicznych, w tym ASD. Niestety interakcje i mechanizmy poprzez które oś mózgowo-jelitowa reguluje zaburzenia neurorozwojowe, pozostają w dużej mierze nieznanymi.

Wirom stanowi ważną część mikrobiomu jelitowego, a bakteriofagi posiadają istotny potencjał do przebudowy struktury i aktywności bakteriomu. Najnowsze badania sugerują, że wirom jelitowy może również wpływać na zdrowie gospodarza, podobnie jak bakteriom jelitowy. Okazuje się, że na skład i funkcjonowanie wiromu jelitowego człowieka, podobnie jak na prawidłowy rozwój mózgu we wczesnych jego etapach ogromny wpływ ma dieta, w tym dieta matki. Związek między wiromem i bakteriomem w jelitach oraz ich wpływ na zaburzenia neurorozwojowe nie jest jeszcze w pełni poznany. Ta znacząca luka stanowi główną przeszkodę w pełnym zrozumieniu przyczyn ASD i opracowaniu skutecznych strategii zapobiegania lub terapii.

Niniejsze badanie może rzucić nowe światło na rolę wiromu jelitowego w ASD. Wykorzystując dwa przedkliniczne modele ASD – otyłość u matki wywołaną ekspozycją na dietę wysokotłuszczową oraz myszy BTBR – chcemy zidentyfikować zmiany w wiromie, które mogą odpowiadać za zaburzone interakcje społeczne i zachowania repetytywne. Ocenimy także wpływ zmian w bakteriomie i wiromie jelitowym na procesy neurozapalne i neurorozwojowe w wybranych obszarach mózgu (hipokamp i mózdzek) istotnych dla patogenezy ASD, ale wciąż niewystarczająco zbadanych w kontekście tego zaburzenia. Wszystkie badania zostały zaplanowane na myszach obu płci w celu zidentyfikowania potencjalnych różnic, które mogą odpowiadać za częstsze występowanie ASD u mężczyzn.

Obecnie nie ma skutecznych form interwencyjnych w zakresie zapobiegania lub leczenia objawów ASD. Dlatego proponujemy nową strategię przeszczepu wiromu kałowego (ang. *fecal virome transplantation*, FVT), aby zminimalizować rozwój behawioralnych symptomów ASD. Cząsteczki wirusopodobne (ang. *virus-like particles*, VLP) pobrane z kału zdrowych myszy zostaną podane potomstwu otyłych matek i myszom BTBR. Następnie skuteczność FVT zostanie oceniona w serii testów behawioralnych i eksperymentów molekularnych z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych i bioinformatycznych. Mamy nadzieję, że wyniki uzyskane w ramach projektu okażą się przełomowe dla zrozumienia roli wiromu w regulacji osi mózgowo-jelitowej w kontekście ASD, które coraz częściej diagnozowane jest w populacji globalnej.