



MODELOS INTEGRADOS COLONSIM Y ORGAN-ON-CHIP PARA LA EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA DISBIOSIS INTESTINAL EN LA SALUD CEREBRAL

El proyecto DISBIOSIS, liderado por AINIA, integra modelos dinámicos de simulación gastrointestinal (ColonSim), plataformas microfluídicas organ-on-chip y sistemas neuronales avanzados para reproducir estados de disbiosis intestinal y analizar su impacto en el eje microbiota-intestino-cerebro. Esta aproximación multiparamétrica permite generar evidencia mecanística de alto valor para la innovación terapéutica en enfermedades metabólicas, inflamatorias y neurodegenerativas.

DRA. LIDIA TOMÁS COBOS,
Responsable de Estudios Preclínicos in vitro en AINIA.

La disbiosis intestinal se ha consolidado como una de las dianas emergentes más relevantes para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en los sectores farmacéutico y biotecnológico, no solo por su implicación en patologías metabólicas, sino también por su creciente relación con la salud cognitiva.

Este nuevo escenario exige herramientas preclínicas más predictivas y representativas de la fisiología humana, capaces de reproducir de forma controlada la complejidad funcional del eje microbiota-intestino-cerebro y, al mismo tiempo, facilitar la toma de decisiones tempranas en los procesos de I+D.

En este contexto, el proyecto DISBIOSIS, desarrollado por AINIA con financiación IVACE+i y fondos FEDER, apuesta por el uso de New Alternative Methodologies (NAMs) que integran modelos dinámicos y miniaturizados de simulación gastrointestinal (ColonSim, MiniGutSim y NanoGutSim), dispositivos microfluídicos organ on chip y modelos neuronales avanzados, con el objetivo de

mimetizar distintos estados de disbiosis intestinal, incorporar la variabilidad asociada a muestras de pacientes y generar evidencia mecanística de alto valor para la innovación farmacéutica.

Disbiosis intestinal: de la alteración microbiana al impacto sistémico

La disbiosis intestinal se define como un desequilibrio en la composición, diversidad y funcionalidad de la microbiota intestinal que rompe la relación de simbiosis con el hospedador. Este fenómeno no se limita a cambios taxonómicos en la microbiota, sino que implica modificaciones profundas en el metabolismo microbiano y en la producción de metabolitos con efectos locales y sistémicos.

En condiciones fisiológicas, la microbiota intestinal desempeña funciones clave como la digestión de componentes no absorbibles de la dieta, la producción de metabolitos bioactivos, la modulación del sistema inmunitario

y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. Cuando se produce disbiosis, estas funciones se ven alteradas, lo que se ha asociado a una amplia variedad de patologías, incluyendo obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades inflamatorias intestinales y alteraciones del estado de ánimo.

Disbiosis, metabolismo y salud cognitiva: el eje microbiota-intestino-cerebro

Más allá de su relación con las patologías metabólicas, la disbiosis intestinal ha cobrado especial relevancia por su implicación en la salud cognitiva. A través del denominado eje microbiota-intestino-cerebro, los metabolitos producidos por la microbiota intestinal pueden influir en la función del sistema nervioso central mediante mecanismos neuroendocrinos, inmunitarios y metabólicos.

Entre los metabolitos de mayor interés se encuentran los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), así como neurotransmisores o neuromoduladores producidos directa o indirectamente por la microbiota, como el ácido γ aminobutírico (GABA), la serotonina, la dopamina o la acetilcolina. Alteraciones en estos perfiles metabólicos se han asociado a procesos de neuroinflamación, cambios en la plasticidad neuronal y deterioro de la función cognitiva, reforzando la disbiosis intestinal como una diana terapéutica emergente en el ámbito de la salud mental.

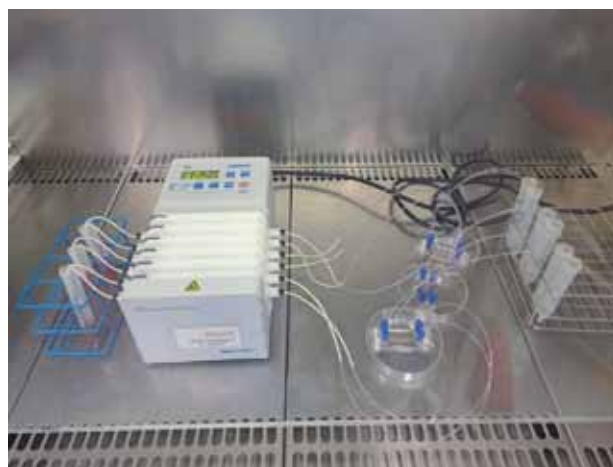
Limitaciones de los modelos tradicionales y necesidad de NAMs

El estudio de la disbiosis intestinal y su impacto sistémico ha estado históricamente condicionado por el uso de modelos animales y cultivos celulares bidimensionales. Aunque estas aproximaciones han contribuido al conocimiento básico, presentan limitaciones importantes en términos de predictividad, reproducibilidad y traslación a humanos.

En este escenario, las New Alternative Methodologies (NAMs) surgen como una respuesta tecnológica y estratégica a la necesidad de modelos más humanamente relevantes, alineados con los principios de las 3Rs (reemplazo, reducción y refinamiento) y con las tendencias impulsadas por agencias regulatorias como EMA y FDA, que promueven el uso de modelos innovadores capaces de mejorar la toma de decisiones en fases tempranas del desarrollo farmacológico.

Microfluídica y organ on chip como plataformas clave on chip como plataformas clave

Los dispositivos basados en microfluídica, como los sistemas organ-on-chip, permiten recrear microentornos



fiológicos complejos mediante el control preciso del flujo, los gradientes fisicoquímicos y las interacciones celulares. En el ámbito gastrointestinal, los modelos gut-on-chip permiten simular la barrera intestinal y la mucosa bajo condiciones dinámicas, superando las limitaciones de los sistemas estáticos convencionales onchiponchiponchiponchip on chip on chip

La integración de estos dispositivos con modelos de simulación gastrointestinal y con modelos celulares avanzados permite avanzar hacia plataformas híbridas capaces de reproducir interacciones funcionales complejas entre microbiota y hospedador, con un alto valor para la investigación preclínica.

ColonSim, MiniGutSim y NanoGutSim (AINIA): modelos integrados y miniaturizados para screening y early decision making

En este contexto tecnológico se sitúa ColonSim, un modelo integrado desarrollado por AINIA para la simulación dinámica del tracto gastrointestinal y la fermentación colónica. Este sistema permite reproducir de forma controlada distintos estados de equilibrio y disbiosis intestinal, manteniendo condiciones dinámicas de pH, tiempo de tránsito y disponibilidad de sustratos, lo que lo convierte en una herramienta de referencia para estudios mecanísticos y de validación funcional.

ColonSim genera digeridos colónicos y perfiles metabólicos representativos del metabolismo microbiano, que pueden ser utilizados para estudios posteriores en modelos celulares y neuronales. Este enfoque permite avanzar desde una caracterización descriptiva de la microbiota hacia una evaluación funcional de los metabolitos microbianos y de su impacto biológico, especialmente relevante en fases de optimización y validación preclínica.

De forma complementaria, AINIA ha desarrollado modelos avanzados y miniaturizados de simulación

gastrointestinal, como MiniGutSim y NanoGutSim, concebidos específicamente para incrementar la capacidad de ensayo y facilitar estudios de screening temprano. Estos sistemas permiten reproducir procesos digestivos y fermentativos a menor escala, manteniendo el control de los principales parámetros fisiológicos y reduciendo significativamente el consumo de muestras, reactivos y tiempo experimental.

En el marco del proyecto DISBIOSIS, MiniGutSim y NanoGutSim se están utilizando para el desarrollo de protocolos que simulan distintos estados de disbiosis intestinal, así como para el estudio comparativo de parámetros de disbiosis a partir de muestras de origen humano. Este enfoque permite incorporar la variabilidad interindividual asociada a pacientes y priorizar compuestos, ingredientes o estrategias terapéuticas en etapas tempranas, antes de su evaluación en modelos de mayor complejidad.

La combinación escalonada de NanoGutSim y MiniGutSim como herramientas de screening y early decision making, junto con ColonSim como plataforma de mayor complejidad fisiológica, configura una estrategia tecnológica progresiva, alineada con las necesidades actuales del desarrollo farmacéutico.

Evaluación de metabolitos microbianos y marcadores de salud cognitiva

El modelo integrado desarrollado en DISBIOSIS permite la monitorización de metabolitos microbianos asociados a la disbiosis intestinal, incluyendo los ácidos grasos de cadena corta, estrechamente relacionados con la homeostasis intestinal y la modulación inmunitaria.

Asimismo, se analizan metabolitos con relevancia directa en la salud cognitiva, como GABA, serotonina, dopamina, acetilcolina y ácido indol 3 propiónico, mediante metodologías cromatográficas avanzadas optimizadas para matrices complejas. Estos análisis permiten establecer relaciones entre estados de disbiosis, perfiles metabólicos y efectos funcionales en modelos celulares y neuronales.

Modelos neuronales y biomarcadores de inflamación y plasticidad

Para abordar de forma funcional el eje microbiota-intestino-cerebro, los digeridos colónicos obtenidos en ColonSim, MiniGutSim y NanoGutSim se evalúan en modelos neuronales in vitro avanzados, también desarrollados por AINIA, integrados en plataformas microfluídicas que contemplan la barrera intestinal (gut- neuron- on chip).

En estos modelos se analizan biomarcadores asociados a la función y la plasticidad neuronal, como BDNF, así como biomarcadores de inflamación, entre ellos IL 1 β y TNF α . Este enfoque permite estudiar cómo los metabolitos

La disbiosis intestinal representa una diana terapéutica de creciente interés, especialmente por su conexión con la salud cognitiva.

microbianos generados en condiciones de disbiosis pueden modular rutas neurobiológicas relevantes, avanzando hacia una comprensión mecanística del vínculo entre microbiota intestinal y salud cognitiva.

Destacado FARMABIOTEC – Claves tecnológicas del modelo DISBIOSIS

- Uso de NAMs alineadas con 3Rs y con las necesidades de screening temprano y toma de decisiones en I+D farmacéutica.
- ColonSim, MiniGutSim y NanoGutSim (AINIA) para simulación dinámica y miniaturizada de la disbiosis intestinal.
- Integración con dispositivos organ on chip basados en microfluídica.
- Evaluación de metabolitos microbianos (AGCC, GABA, serotonina, dopamina).
- Modelos neuronales con biomarcadores de plasticidad e inflamación (BDNF, IL 1 β , TNF α entre otros).

Conclusiones y perspectivas para el sector farmacéutico

La disbiosis intestinal representa una diana terapéutica de creciente interés, especialmente por su conexión con la salud cognitiva. El proyecto DISBIOSIS demuestra cómo la integración de simulación gastrointestinal dinámica y miniaturizada, microfluídica, organ-on-chip y modelos neuronales permite desarrollar plataformas NAMs adaptadas tanto al screening temprano como a la validación mecanística avanzada. onchip y modelos neuronales permite desarrollar on chip y modelos neuronales permite desarrollar

Este enfoque escalonado ofrece al sector farmacéutico y biotecnológico herramientas para reducir incertidumbre en fases iniciales, optimizar la toma de decisiones y acelerar el desarrollo de estrategias innovadoras orientadas a la modulación de la microbiota y del eje intestino-cerebro.