

Celem projektu jest ustalenie czy i w jakim stopniu wytwarzane przez mikrobiom jelitowy metabolity elagotanoidów i flawan-3-oli – urolityny i 5-(3',4',5'-trihydroksyfenylo)- γ -walerolakton - mogą przyczyniać się do korzystnego działania preparatów bogatych w polifenole, takich jak przetwory z owocu granatu i zielona herbata, w nowotworach prostaty.

Podczas realizacji projektu zbadany zostanie wpływ wymienionych wyżej metabolitów i ich mieszanin z lekami stosowanymi w konwencjonalnym leczeniu nowotworów prostaty, antyandrogenem bikalutamidem i chemioterapeutykiem docetaksem, na proliferację i przeżycie komórek nowotworowych prostaty. Dwie linie nowotworowych komórek prostaty różniące się wrażliwością na bikalutamid i docetaksel, LNCaP i DU-145, posłużą za modele *in vitro* zmienionych nowotworowo komórek, natomiast linia nieśmiertelnych komórek PZ-HPV-7 będzie modelem prawidłowych komórek prostaty. W pierwszym etapie prac zbadane zostaną proliferacja i apoptozę komórek po inkubacji z badanymi związkami i ich mieszaninami. Wyniki badań proliferacji posłużą do stwierdzenia, czy między metabolitami polifenoli i lekami występują interakcje farmakodynamiczne i, jeśli zasadne, określenia ich rodzaju (synergizm, addytywizm, antagonizm). Drugi etap projektu będzie dotyczył określenia wpływu badanych związków i ich mieszanin na wcześniej wyselekcjonowane szlaki przekazywania sygnału i cele molekularne odgrywające istotną rolę i często działające nieprawidłowo w przebiegu nowotworów prostaty: szlaki receptora androgenowego, przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (STAT3), kinazy Akt i czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz ekspresję białek kontrolujących przeżycie komórki (Bcl-2, Bax, surwiwiny).

Nowotwory prostaty należą do najczęściej występujących i są wśród głównych przyczyn zgonów nowotworowych mężczyzn na świecie. Około 30% chorych na nowotwory prostaty stosuje dodatkowe preparaty, często zawierające składniki pochodzenia roślinnego, w celu poprawienia kontroli nad chorobą. Ponadto stwierdzono, że chorzy z bardziej zaawansowaną chorobą znacząco częściej stosują medycynę komplementarną i alternatywną (CAM). Preparaty zawierające polifenole z owocu granatu i zielonej herbaty są powszechnie stosowane przez chorych na nowotwory prostaty. Chociaż stosowanie fitoterapeutyków jest zazwyczaj bezpieczne dla ogółu populacji, może takim nie być podczas farmakoterapii nowotworów. Wiele związków pochodzenia roślinnego wchodzi w interakcje z lekami stosowanymi w terapii nowotworów ograniczając ich skuteczność lub nasilając toksyczność. Mimo zachęcających wyników badań działania przetworów owoców granatu i zielonej herbaty na zwierzęcych modelach nowotworów prostaty *in vivo*, trudno wytłumaczyć obserwowane rezultaty bezpośrednim działaniem obecnych w nich polifenoli. Polifenole obecne w zielonej herbacie i owocach granatu odznaczają się słabą biodostępnością po podaniu drogą pokarmową. Natomiast produkty ich biotransformacji przez mikrobiom jelitowy są łatwo wchłaniane w jelitach i osiągają stężenia przynajmniej kilkukrotnie wyższe w płynach ustrojowych niż ich związki macierzyste. Określenie roli wytwarzanych przez mikrobiom jelitowy metabolitów polifenoli w ogólnoustrojowym działaniu polifenoli po podaniu doustnym dostarczy przydatnych informacji o łącznym działaniu mikrobiomu jelitowego i fitoterapeutyków oraz przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmów korzystnego wpływu stosowania diety bądź preparatów bogatych w polifenole.