

Badania na przestrzeni ostatnich lat jednoznacznie potwierdziły, że intensywne generowanie reaktywnych form tlenu (RFT) w komórkach jest odpowiedzią na bodźce zewnętrzne takie jak stres, zanieczyszczenie środowiska, infekcje czy nieprawidłowa dieta. Stanowią one czynniki ryzyka związane z występowaniem przewlekłych chorób cywilizacyjnych- nowotworów, alergii, cukrzycy, otyłości, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzeń neurodegeneracyjnych. Liczne analizy dowiodły, że istnieje ujemna korelacja między dietą bogatą w składniki roślinne (warzywa, owoce, zioła) a zachorowalnością na różne typy nowotworów, a także inne schorzenia o podłożu immunologicznym, kardiologicznym i metabolicznym. Obecnie wiadomo, że prozdrowotny efekt związków fenolowych wynika zarówno z ich bezpośredniej aktywności antyoksydacyjnej *per se* a także pośredniej - w której modulują one ekspresję pewnych genów i aktywność białek sygnałowych, związanych z ryzykiem choroby. Ponadto naturalna funkcja przeciwdrobnoustrojowa tej klasy struktur obecnych w roślinach wykorzystywana jest w syntezie antybiotyków, środków grzybobójczych i przeciwwirusowych. Wśród fitozwiązków węższą klasę stanowią kwasy fenolowe. Ich aktywność biologiczna (w tym antyutleniająca) jest silnie determinowana strukturą molekularną czyli np. rodzajem, liczbą i położeniem grup funkcyjnych. Niestety organizm ludzki metabolizuje i przyswaja związki fenolowe tylko w nieznacznym stopniu - ich biodostępność, przenikalność przez bariery tkankowe i komórkowe, a zatem aktywność terapeutyczna są znacznie ograniczone. Istnieje wiele strategii poprawy biodostępności. Jedną z nich jest tworzenie soli i kompleksów z nietoksycznymi metalami, które wpływając na zmiany w strukturze molekuly i rozkładzie gęstości elektronowej mogą poprawić jej lipofilowość, rozpuszczalność, stabilność w środowisku komórkowym oraz wzmocnić oddziaływanie z błonami komórkowymi. Dzięki takiemu rozwiązaniu możliwa jest (i) poprawa naturalnych właściwości kwasu fenolowego (antyoksydacyjnych), (ii) nadanie nowych cech (cytotoksycznych, przeciwdrobnoustrojowych), a także (iii) poprawa absorpcji i metabolizmu z zachowaniem niskiej toksyczności i bez szkodliwego wpływu na środowisko naturalne. Do naszego projektu wytypowane zostały: (a) metale na podstawie ich znanej aktywności przeciwdrobnoustrojowej lub pełniące rolę makro- i mikroelementów w organizmie człowieka: Ca, K, Na, Mg, Zn(II), Co(II), Fe(III), Mn(II), Ag(I), Cu(II) oraz (b) ligandy sklasyfikowane w trzech grupach: 1) kwas migdałowy i jego hydroksypochoodne, 2) kwas winowy i jego koniugaty z kwasem kawowym oraz 3) aromatyczne i alicykliczne kwasy trihydroksykarboksylowe. Część z tych kwasów stosowana jest w medycynie i kosmetologii oraz posiada udowodnione właściwości przeciwbakteryjne (również wobec szczepów antybiotykoopornych) i grzybobójcze. Pierwszym etapem badań będzie zsyntetyzowanie soli/ kompleksów wytypowanych metali z ligandami oraz zbadanie ich składu i właściwości fizykochemicznych metodami spektroskopowymi i chemii obliczeniowej. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe otrzymanych związków będą badane na wybranych szczepach bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych oraz grzybów pleśniowych i drożdży. W kolejnym etapie zostanie sprawdzona aktywność przeciwutleniająca ligandów i ich soli/ kompleksów m. in. metodami spektroskopowymi. Związki o najbardziej obiecujących właściwościach zostaną następnie poddane badaniom cytotoxyczności na ludzkich liniach komórkowych (fibroblastów, keratynocytów i melanocytów). Ostatnim etapem projektu będzie sprawdzenie, czy tak otrzymane substancje wykazują jakikolwiek negatywny wpływ na środowisko naturalne (testy biodegradacji i toksyczności środowiskowej). Nadrzędnym celem tak zaplanowanych badań będzie poszukiwanie korelacji między strukturą molekularną, właściwościami fizykochemicznymi i biologiczną aktywnością kompleksów. Systematyczne i wielopłaszczyznowe podejście wykorzystujące różne techniki badawcze zwiększy kompleksowość analiz i pozwoli na określenie struktur odpowiedzialnych za pożądaný efekt biologiczny. Kluczem do zrozumienia mechanizmów aktywności biologicznej związków jest rozpoznanie roli modyfikacji ich struktur elektronowych. Nowatorski charakter i innowacyjne podejście polega na badaniach nie metodą „prób i błędów” a na poszukiwaniu ogólnych zależności między strukturą elektronową a aktywnością biologiczną. Udział w projekcie specjalistów z różnorodnych dziedzin: chemii, biologii, fizyki, farmacji, mikrobiologii, chemii medycznej oraz technologii żywności zapewni właściwą realizację projektu. Interdyscyplinarny projekt będzie realizowany w konsorcjum (Politechnika Białostocka oraz Instytut Biotechnologii Przemysłu Rolno-Spożywczego) oraz we współpracy z: (a) MD Anderson Cancer Centre, University of Texas, USA; (b) Narodowym Instytutem Leków w Warszawie; (c) Warszawskim Uniwersytetem Medycznym; (d) Uniwersytetem w Białymstoku; (e) Hebrej University of Jerusalem, Izrael. Współpraca znaczących ośrodków z kraju i z zagranicy umożliwi kształcenie młodej wysokokwalifikowanej kadry naukowej. Rezultatem badań będzie odnalezienie nowych, bezpiecznych dla człowieka i środowiska naturalnego związków przeciwdrobnoustrojowych, antyoksydacyjnych lub cytotoxycznych jak również planowanie ukierunkowanych modyfikacji związków poprawiających ich selektywność i biodostępność.