

Wiedza na temat roli mikrobioty jelitowej w utrzymaniu homeostazy organizmu człowieka w ostatnich latach zaczęła się dynamicznie rozwijać. Uważa się, że jej aktywność ma kluczowe znaczenie dla zdrowia szczególnie poprzez wpływ na układ immunologiczny, układ nerwowy oraz metabolizm substancji odżywczych i ksenobiotyków. Wyniki badań dotyczących zmian w strukturze przyjmowanych doustnie związków pod wpływem mikrobioty jelitowej spowodowały, że przy ocenie wpływu na organizm człowieka substancji występujących w żywności oraz lekach obecnie niezbędne jest uwzględnianie aktywności biologicznej metabolitów powstających w jelicie.

Jedną z grup związków podlegających istotnym zmianom strukturalnym pod wpływem mikrobioty jelitowej są elagotanoidy, będące wielkocząsteczkowymi polifenolami, które występują w wielu roślinnych surowcach leczniczych oraz są składnikami produktów spożywczych tj. orzechów włoskich, migdałów, soku z granatu, malin, truskawek, czy dojrzewającego w beczkach dębowych wina. Wiadomo jednak, że elagotanoidy ulegają metabolizmowi pod wpływem mikrobioty jelitowej do urolityn, które w przeciwieństwie do elagotanoidów są małocząsteczkowymi związkami o dobrze udokumentowanej biodostępności, mogącymi osiągać wysokie stężenia we krwi, tkankach, kale oraz moczu.

Badania aktywności biologicznej *in vitro* przeprowadzone dla urolityn wykazały, że szczególnie jeden metabolit, mianowicie urolityna A wykazuje silne właściwości przeciwzapalne. Pomimo bardzo obiecujących wyników badań okazało się, że urolityna A natychmiast po wchłonięciu w jelicie jest dezaktywowana pod wpływem metabolizmu człowieka, przez co może wykazywać działanie przeciwzapalne jedynie miejscowo w jelicie, ale nie na poziomie całego organizmu.

Celem projektu jest przeprowadzenie chemicznych modyfikacji urolityny A prowadzących do powstania cząsteczki o zbliżonej aktywności hamującej stan zapalny, jednak nie ulegającej szybkiemu metabolizmowi w organizmie. Pomyślna realizacja złożonego projektu umożliwi bliższe spojrzenie na molekularne mechanizmy aktywności przeciwzapalnej urolityny A i pozwoli wskazać elementy budowy cząsteczki warunkujące wpływ na konkretne szlaki biochemiczne. Realizacja projektu doprowadzi do wyselekcjonowania takich modyfikacji strukturalnych, które są stabilne, nietoksyczne, nie wpływają na aktywność, ale jednocześnie zapobiegają szybkiej dezaktywacji. W dalszej perspektywie otrzymane wyniki mogą stanowić podstawę do opracowania nowego leku wywodzącego się z obszaru leku pochodzenia naturalnego; pierwszego leku bazującego na postbiotycznych metabolitach produkowanych przez mikrobiotę jelitową człowieka.