

CYP2E1 jest jednym z najważniejszych przedstawicieli cytochromów P450, które występują głównie w wątrobie. W mniejszym stopniu są one obecne również w innych tkankach, jak np. jelita. CYP2E1 odpowiada za metabolizm wielu związków o właściwościach toksycznych, np. alkoholu etylowego. Działanie enzymu prowadzi do powstawania toksycznych produktów pośrednich oraz może wytwarzać nadmierne ilości reaktywnych form tlenu (RFT). Z tych względów aktywność CYP2E1 powiązana jest z różnymi stanami patofizjologicznymi. Obecna literatura wskazuje, że nadaktywność jelitowego CYP2E1 prowadzi do rozszczelnienia bariery jelitowej i przyczynia się do rozwoju zespołu nieszczelnego jelita (ang. *leaky gut syndrome* - LGS). Wykazano, że obecność CYP2E1 jest niezbędna do rozwoju zwiększonej przepuszczalności nabłonków w komórkowych i zwierzęcych modelach LGS wywoływanego alkoholem. Co więcej, podobne obserwacje uzyskano w przypadku wysokich dawek fruktozy, która jest jednym z głównych czynników dietetycznych zwiększających przepuszczalność jelit. Zaobserwowano, że wysokie dawki fruktozy zwiększały poziom jelitowego białka CYP2E1 u gryzoni, u których dochodziło do jednoczesnego rozwoju LGS. Genetycznie zmodyfikowane myszy pozbawione genu CYP2E1 były w pełni odporne na ten efekt.

LGS obserwuje się w wielu schorzeniach przewodu pokarmowego, w tym w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (NChZJ). Główne choroby należące do grupy NChZJ, wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) charakteryzują się przewlekłym i nawracającym stanem zapalnym przewodu pokarmowego. Powszechnie wiadomo, że aktywność CYP2E1 może przyczyniać się do nasilenia stanu zapalnego poprzez produkcję RFT. Obecna literatura sugeruje, że RFT odgrywają kluczową rolę w patomechanizmie NChZJ.

W badaniach wstępnych zaobserwowaliśmy, że siarczek diallilu (DAS), selektywny inhibitor CYP2E1 utrzymywał integralność bariery nabłonkowej oraz łagodził odpowiedź zapalną *in vitro*. Sądzymy, że pozostałe selektywne inhibitory CYP2E1 mogą mieć podobne właściwości. Nasze badania podkreślają, że potrzebne są przyszłe badania nad rolą jelitowego CYP2E1 w stanach patofizjologicznych.

Głównym celem projektu jest ocena działania inhibitorów CYP2E1 jako potencjalnych substancji utrzymujących prawidłową przepuszczalność oraz łagodzących stany zapalne jelit *in vitro* i *in vivo*. Dotychczas wpływ inhibicji CYP2E1 na patofizjologię przewodu pokarmowego oceniano przy użyciu nieselektywnych inhibitorów. Z tego powodu planujemy ocenę działania związków selektywnych. Naszym celem dodatkowym jest analiza zmian ekspresji jelitowego CYP2E1. Chociaż jelitowy CYP2E1 występuje zarówno u gryzoni jak i u ludzi, wciąż niewiele wiadomo na temat jego ekspresji w jelitach objętych stanem zapalnym. W projekcie planujemy zbadać zmiany poziomu jelitowego CYP2E1 w stanie zapalnym u myszy i pacjentów z NChZJ.

W fazie *in vitro* zamierzamy zweryfikować hipotezy, że zastosowanie selektywnych inhibitorów CYP2E1 chroni przed zwiększeniem przepuszczalności oraz łagodzi odpowiedź zapalną komórek odpowiadających ludzkiemu nabłonkowi jelitowemu. W drugiej fazie planujemy ocenić wpływ inhibicji CYP2E1 na integralność bariery nabłonkowej i stan zapalny *in vivo*. Użyjemy mysich modeli odzwierciedlających LGS i stan zapalny jelit. Planujemy analizę ekspresji CYP2E1 oraz weryfikację czy zastosowanie inhibitora CYP2E1 zapobiega rozwojowi zaburzeń żołądkowo-jelitowych. W części klinicznej przeprowadzimy analizę ekspresji CYP2E1 w ludzkich próbkach jelit objętych stanem zapalnym. Ponadto zbadamy potencjalne związki między poziomem CYP2E1 a wybranymi parametrami chorobowymi NChZJ.

Realizacja projektu poszerzy wiedzę na temat roli CYP2E1 w stanach patofizjologicznych jelit. Ocena wpływu selektywnych inhibitorów CYP2E1 może przynieść dodatkowe możliwości opracowania nowych leków na NChZJ i LGS. Wskaźniki zachorowalności i chorobowości NChZJ są wysokie i wciąż rosną. W Europie na ChLC lub WZJG cierpi około 2,2 miliona ludzi. W efekcie systemu opieki zdrowotnej ponoszą wysokie koszty bezpośrednie związane z konsultacjami, procedurami diagnostycznymi oraz leczeniem. Ponadto osoby chore na NChZJ ponoszą koszty pośrednie związane ze spadkiem wydajności w swoim miejscu pracy. Niestety obecne terapie NChZJ są nieoptymalne i stwarzają ryzyko poważnych działań niepożądanych lub braku oczekiwanej skuteczności. Ponadto pożądane są również skuteczne leki na LGS, ponieważ obecne leczenie opiera się wyłącznie na zaleceniach dietetycznych.