

Żywnienie pozajelitowe (parenteral nutrition, **PN**) zmieniło oblicze współczesnej medycyny dając szansę na przeżycie milionom ludzi na całym świecie, którzy z różnych przyczyn medycznych nie mogą się odżywiać drogą przewodu pokarmowego. Choć PN jest procedurą, która ratuje życie pacjentów, to nie jest ona pozbawiona wad i może powodować zarówno powikłania septyczne jak i metaboliczne. Do najpoważniejszych niekorzystnych skutków PN zalicza się uszkodzenie wątroby związane z PN (PN-associated liver disease, PNALD), które jest wynikiem długotrwałego dożylnego podawania emulsji tłuszczowej i translokacji bakterii jelitowych. Szacuje się, iż nawet u 85% pacjentów żywionych pozajelitowo w warunkach domowych dochodzi do rozwoju PNALD.

PN polega na dożylny podaży składników odżywczych, jednak jego skład jakościowy nie odzwierciedla w pełni wszystkich substancji jakie wchłaniane są z przewodu pokarmowego w warunkach standardowego żywienia doustnego. Pacjenci otrzymujący PN pozbawiani są możliwości czerpania prozdrowotnych korzyści z naturalnych substancji biologicznie czynnych (natural bioactive compounds, NBCs) takich jak polifenole, flawonoidy, antocyjany, które w dużych ilościach obecne są w warzywach i owocach.

Badania kliniczne dotyczące poszukiwań rozwiązań terapeutycznych i prewencyjnych w PNALD skupiają się głównie na eliminacji z mieszaniny żywieniowej emulsji tłuszczowych na bazie oleju sojowego, który bogaty jest w fitosterole. Fitosterole są antagonistami receptora farnesoidowego X (FXR), który odpowiedzialny jest za regulację przemiany cholesterolu do kwasów żółciowych, a jego inhibicja przez związki zawarte w PN jest jedną z głównych przyczyn cholestazy w przebiegu PNALD. Niestety, konsekwencją zastępowania emulsji tłuszczowych na bazie oleju sojowego emulsjami zawierającymi oleje pochodzenia zwierzęcego może być niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych, który jest szczególnie niepożądany u noworodków i dzieci ze względu na możliwe upośledzenie wzrostu i rozwoju mózgu. Z tego względu poszukiwanie alternatywnej metody leczenia PNALD wydaje się być uzasadnione.

Celem niniejszego projektu jest określenie roli wybranych naturalnych agonistów FXR (NFAs) w profilaktyce i leczeniu PNALD oraz opracowanie dożylny formułacji farmaceutycznej umożliwiającej podanie tych związków pacjentom żywionym pozajelitowo.

W toku realizacji projektu zostaną wykonane testy skreeningowe *in silico* oraz *in vitro* pozwalające na wyselekcjonowanie NFAs spośród wybranych NBCs o udowodnionym działaniu ochronnym na wątrobę (honokiol, magnolol, withaferin, boswellic acid, nobiletin, tangerine, isorhamnetin, fisetin, cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, petunidin, peonidin). Następnie przeprowadzone zostaną badania na modelu komórkowym oraz opracowana zostanie odpowiednia formułacja farmaceutyczna. W celu uzyskania preparatu charakteryzującego się najlepszymi właściwościami fizykochemicznymi zastosowana zostanie koncepcja Quality by Design. W ostatnim etapie, opracowane formułacje farmaceutyczne z najlepiej rokującymi NFAs zostaną podane zwierzętom w celu potwierdzenia słuszności założonej w projekcie koncepcji.

Niniejszy projekt ma na celu zwiększenie bezpieczeństwa PN oraz ograniczenie częstotliwości występowania powikłań związanych z terapią żywieniową. Realizacja tego rodzaju zadań jest w zgodzie z aktualnymi zalecaniami światowych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką PN. Podjęcie pionierskich badań dotyczących możliwości dodawania NFAs do mieszanin żywieniowych i podawania ich pacjentom może zrewolucjonizować współczesną terapię żywieniową.