

Intensywne w ostatnich latach badania nad homeostazą jelitową sprawiają, że słowa Hipokratesa wypowiedziane niemal 2500 lat temu, że „wszystkie choroby zaczynają się w jelitach”, stale zyskują na znaczeniu. Naukowcy udowadniają, że brak równowagi w jelitach może przekładać się na rozwój pozornie niezwiązanych z przewodem pokarmowym chorób, takich jak alergię, atopowe zapalenie skóry, nowotwory, choroby układu krążenia, a nawet choroby psychiczne.

Nasze jelita zamieszkuje około 500-1000 różnych gatunków mikroorganizmów, których masa sięga 1000 g. Szacuje się, że liczba komórek drobnoustrojów w jelicie jest przynajmniej równa liczbie komórek, z których składa się organizm człowieka. Przez lata rola mikroflory jelitowej była marginalizowana; uważano, że ogranicza się jedynie do zapewnienia prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego. Jednak od dłuższego już czasu wiemy, że równowaga drobnoustrojów w jelitach ma kluczowe znaczenie dla utrzymania dobrego stanu zdrowia całego organizmu.

Nieprawidłowa mikroflora może wytwarzać szkodliwe metabolity, uszkadzać błonę śluzową jelit, co umożliwi przenikanie alergenów i toksyn do organizmu, może również wywoływać stan zapalny w jelitach. Zapalenie to złożony zestaw procesów immunologicznych, których celem jest regeneracja i naprawa uszkodzonej tkanki. Czasem jednak procesy zapalne mogą wymknąć się spod kontroli, prowadząc do stanu chronicznego i ogólnoustrojowego zapalenia. Udowodniono, że wiele chorób może mieć swoje źródło w procesach zapalnych zachodzących w jelitach.

Poszukiwanie cząsteczek, które mogą zapobiegać i leczyć dysbiozę jelitową, jest obecnie jednym z wiodących tematów w badaniach suplementów diety i dodatków do żywności. Konsumenci dbając o zdrowie wybierają żywność wzbogaconą w związki pochodzenia naturalnego.

Znana jest grupa związków pochodzenia naturalnego, która ma wysoki potencjał przywracania równowagi drobnoustrojów w jelitach, leczenia stanów zapalnych, a nawet zapobiegania i leczenia nowotworów. Związki te to flawonoidy – metabolity roślinne obecne w codziennej diecie człowieka, w tym w owocach, warzywach, czy kakao. W dużej mierze to właśnie związki flawonoidowe odpowiadają za prozdrowotne działanie pokarmów roślinnych. Czyste flawonoidy byłyby idealnymi kandydatami na suplementy diety lub dodatki do żywności, gdyby nie ich niska rozpuszczalność i stabilność i biodostępność.

W projekcie planujemy funkcjonalizację znanych naturalnych flawonoidów o udowodnionej wysokiej wyjściowej aktywności biologicznej, które dostępne są w Polsce jako suplementy diety, a ich zalecane dzienne dawkowanie sięga kilkuset miligramów. Uzyskamy pochodne estrowe, w których cząsteczka związku flawonoidowego będzie połączona z krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym (SCFA). SCFA są wytwarzane w jelitach przez prawidłową mikroflorę i cechują się wysokim potencjałem prozdrowotnym w stosunku do przewodu pokarmowego. Oczekujemy, że dzięki przeprowadzonym modyfikacjom uzyskamy pochodne o wysokiej aktywności biologicznej, stabilne i dobrze rozpuszczalne. Dzięki temu będą mogły stanowić w przyszłości składniki suplementów diety lub wzbogacać żywność funkcjonalną. Ze względu na słabe wchłanianie flawonoidów w jelicie cienkim, 95% spożytych flawonoidów przechodzi do jelita grubego w niezmienionej postaci. Nasz projekt prześledzi dwukierunkowe interakcje między spożywanymi flawonoidami a mikrobiotą jelitową. Flawonoidy mogą wspomagać wzrost korzystnych mikroorganizmów, jednocześnie ulegając metabolizmowi przez mikroorganizmy do biologicznie aktywnych związków (postbiotyków). W tym kontekście naszym celem jest zidentyfikowanie postbiotyków wytwarzanych przez szczepy probiotyczne z flawonoidów i ich estrów. Następnie ocenimy potencjał wszystkich wykorzystanych w projekcie flawonoidów i ich pochodnych (estrów i postbiotyków) do przywracania homeostazy w przewodzie pokarmowym.

Określimy rozpuszczalność związków za pomocą narzędzi informatycznych, które umożliwiają precyzyjne obliczenia parametrów fizykochemicznych cząsteczek. Ocenimy wpływ badanych związków na pożyteczne szczepy probiotyków, ale też na mikroorganizmy patogenne, takie jak gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*), czy często wywołujące infekcje drożdżaki - *Candida albicans*. Badania te umożliwią w przyszłości stworzenie nowych preparatów prebiotycznych – stymulujących wzrost pożytecznych mikroorganizmów, synbiotyków – łączących mikroorganizm probiotyczny z prebiotykiem (związkiem flawonoidowym) lub środków hamujących rozwój szkodliwych mikroorganizmów, które mogłyby stanowić alternatywę dla tradycyjnie stosowanych antybiotyków czy konserwantów żywności.

Finalnie ocenimy działanie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe badanych związków i określimy mechanizm ich działania. W tym celu wykorzystamy linie komórkowe, skupiając się przede wszystkim na liniach nowotworowych przewodu pokarmowego oraz liniach komórkowych związanych ze stanem zapalnym.

Dzięki naszym badaniom stworzymy i ocenimy nowe pochodne związków naturalnych, które dzięki poprawionym parametrom fizykochemicznym i udowodnionej wysokiej bioaktywności będą mogły być stosowane jako suplementy diety i żywność funkcjonalna zapewniając kompleksową ochronę przewodu pokarmowego, a tym samym poprawiając dobrostan całego organizmu.