

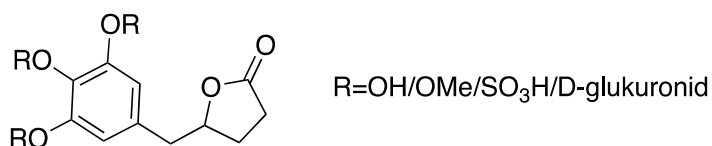
Synteza metabolitów pochodnych flawan-3-olu oraz ich wpływ na prozapalne funkcje ludzkich neutrofilii

Badania epidemiologiczne oraz kliniczne wykonane w ostatnim dwudziestoleciu wyraźnie wskazują na związek pomiędzy spożyciem związków z grupy polifenoli a stanem zdrowia badanej populacji. Jednakże jednym z podstawowych pytań dotyczy biodostępności tych związków. Złuszczka grupa pochodnych flawan-3-olu, obecna w zielonej herbacie, kakao, migdałach, ekstrakcie z nasion winogron, czarnych jagodach czy jabłkach, składająca się ze związków oligo- i polimerycznych nie jest wchłaniana z przewodu pokarmowego. Związki te docierają w postaci praktycznie niezmięnionej do jelita grubego gdzie pod wpływem flory bakteryjnej są przekształcane w niskocząsteczkowe związki ulegające wchłonięciu i dalszemu metabolizmowi w organizmie człowieka. Do głównych metabolitów powstających z flawan-3-oli zaliczają się 5-(3',4'-dihydroksyfenylo)- γ -walerolakton, 5-(3',4',5'-trihydroksyfenylo)- γ -walerolakton oraz odpowiadające im kwasy walerowe. W osoczu i moczu wykrywane są głównie siarczany, glukuronidy i metylowane pochodne powyższych związków. Pomimo danych dotyczących metabolizmu flawan-3-oli nadal niewiele jest badań dotyczących aktywności biologicznej konkretnych związków i ograniczają się one do wstępnej oceny ich właściwości przeciwutleniających i przeciwzapalnych. Wynika to głównie z braku dostępu do jednorodnych substancji wzorcowych.

Dlatego też **celem tego projektu jest zsyntetyzowanie serii metabolitów pochodnych flawan-3-olu, potwierdzenie ich struktury metodami fizykochemicznymi i ocena aktywności przeciwzapalnej na modelu ludzkich neutrofilii.** Badania te pozwolą ocenić, czy i które metabolity wielkocząsteczkowych flawan-3-oli są odpowiedzialne za działanie przeciwzapalne a zatem prozdrowotne surowców roślinnych i spożywczych bogatych w tę grupę związków.

Synteza pochodnych γ -walerolaktonu

W ramach niniejszego projektu syntetyzowane będą niskocząsteczkowe metabolity naturalnych pochodnych flawan-3-olu. Pierwszym etapem będzie zsyntetyzowanie szeregu pochodnych fenyl- γ -walerolaktonu różniących się liczbą grup hydroksylowych oraz metoksylowych w obrębie pierścienia aromatycznego. Kolejnym etapem będzie otrzymanie metabolitów o zwiększonej hydrofilowości zawierających w swojej strukturze *O*-glikozydowo związane reszty kwasu *D*-glukuronowego bądź połączone z grupami siarczanowymi (VI). Wyzwaniem tego etapu prac będzie zaprojektowanie syntezy tak, aby podstawniki były wprowadzone do struktury podstawowej fenyl- γ -walerolaktonu w sposób selektywny.



Wszystkie uzyskane pochodne zostaną wszechstronnie scharakteryzowane przy użyciu nowoczesnych metod analizy fizykochemicznej (metodami rezonansowymi, spektrometrii mas i badań rentgenostrukturalnych, gdy będzie to uzasadnione) i będą poddane badaniom biologicznym.

Ocena wpływu na prozapalne funkcje neutrofilii

Neutrofile są pierwszą linią obrony nieswoistej odpowiedzi zapalnej. W momencie pojawienia się czynnika zwiastującego wystąpienie infekcji i stanu zapalnego ulegają aktywacji. Inicjującym etapem jest adhezja neutrofile do śródbłonka (warunkowana zmianami w ekspresji powierzchniowej cząsteczek adhezyjnych selektyny L (CD62L) i integryny $\beta 2$ (CD11b)) poprzedzająca ich transmigrację do miejsca objętego stanem zapalnym, gdzie uwalniają z ziarnistości cytoplazmatycznych reaktywne formy tlenu oraz proteazy (elastazę, metaloproteinazy macierzy), chemokiny oraz cytokiny (interleukinę 8 (IL-8) i interleukinę 1 β (IL-1 β)). Fagocytują również patogeny, eliminując je poprzez „wybuch tlenowy”. Podczas przebiegu przewlekłych stanów zapalnych stale aktywowane szeregiem zewnętrznych czynników neutrofile zwiększają swoją rekrutację i innych komórek układu odpornościowego. Co więcej, wydzielane przez nie w nadmiernej ilości reaktywne formy tlenu/azotu i proteazy prowadzą do uszkodzenia tkanek gospodarza. Celem dla związków sprzyjających wygaszeniu stanu zapalnego jest zahamowanie infiltracji neutrofile, zahamowanie produkcji cytokin prozapalnych, pobudzenie apoptozy neutrofile prowadząc w konsekwencji to przywrócenia homeostazy.

Badania aktywności biologicznej będą składały się z następujących etapów:

- 1) Wstępna ocena aktywności przeciwzapalnej zostanie ustalona w oparciu o zbadanie inhibicji wybuchu tlenowego, wydzielania proteaz (elastaza i MMP-9) i cytokin (IL-8 and IL-1 β) na modelu ludzkich neutrofile
- 2) Dodatkowo oznaczony zostanie wpływ na powierzchniową ekspresję cząsteczek adhezyjnych (CD62L i CD11b) oraz wpływ na apoptozę neutrofile.

Aktywność biologiczna będzie porównywana z kontrolą pozytywną - kurkuminą lub ze specyficznym dla danego modelu inhibitorem/aktywatorem.

Zespół prof. Zbigniewa Czarnockiego ma udokumentowany dorobek w zakresie syntezy pochodnych naturalnych związków o znaczącej aktywności biologicznej, natomiast zespół dr hab. Anny K. Kiss zajmuje się badaniami wpływu związków pochodzenia naturalnego w tym ich metabolitów jelitowych na pozapalne funkcje ludzkich neutrofile.

Osoby zainteresowane proszone są o kontakt przed rozmową kwalifikacyjną z pomysłodawcami projektu i potencjalnymi opiekunami:

dr hab. Anna Kiss Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii Warszawski Uniwersytet Medyczny Wydział Farmaceutyczny Banacha 1 02-097 Warszawa E-mail: akiss@wum.edu.pl Tel: 511 139 803	Prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki Pracownia Chemii Związków Naturalnych Uniwersytet Warszawski Wydział Chemii Pasteura 1 02-930 Warszawa E-mail: czarnoz@chem.uw.edu.pl Tel. 022 822 02 11 w. 220
--	---